



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

## **Segurança e eficácia das microagulhas - revisão de ensaios clínicos**

**Experiência Profissionalizante de Investigação e na  
vertente de Farmácia Comunitária**

(Versão final após defesa)

**José Pedro Antunes Peres**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Adriana Oliveira dos Santos

**Covilhã, julho de 2019**



# Resumo

A presente dissertação encontra-se dividida em dois capítulos, que representam: a componente de investigação e a componente de farmácia comunitária.

O primeiro capítulo refere-se à componente de investigação, com um projeto intitulado: “Segurança e eficácia das microagulhas - revisão de ensaios clínicos”. O conceito de microagulhas é algo presente desde há muitos anos, mas que só nestes últimos anos tem vindo a ter um crescimento exponencial de investigação e desenvolvimento. Existindo apenas um estudo que retrata os ensaios clínicos realizados até 2017, e tendo o número de ensaios quase duplicado desde então, considerou-se relevante realizar uma compilação atual de todos os ensaios. À luz dos novos resultados e evidências, foi objetivo desta revisão bibliográfica avaliar a segurança e a eficácia destes dispositivos e perceber em que áreas eles mais se destacam e são promissores. Foram então analisados 85 registos de ensaios clínicos, sendo que até à data nem todos apresentam resultados já publicados; os que apresentam resultados foram descritos e analisados em maior detalhe. Foi possível verificar que as áreas mais desenvolvidas correspondem aos dispositivos de microagulhas ocas e as sólidas. As microagulhas sólidas são muito utilizadas em tratamentos dermatológicos, sem um fármaco veiculado, por promoverem a regeneração da pele. Por outro lado, as microagulhas ocas, vulgarmente parecidas com as agulhas hipodérmicas, têm a vantagem de serem menos dolorosas e poderem veicular menor quantidade de fármaco/vacina do que a via hipodérmica convencional. Temos ainda as microagulhas revestidas, em que o fármaco se encontra, como o próprio nome indica, a revestir a própria microagulha, as solúveis, que depois de introduzidas na pele se dissolvem e libertam o fármaco da matriz e, por fim, as microagulhas formadoras de hidrogel que são sólidas, mas incham quando absorvem o líquido intersticial formando uma matriz gelificada, libertando por difusão o fármaco nelas contido.

O segundo capítulo versa as atividades realizadas no estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Sena, em Seia, entre os dias 10 de setembro de 2018 e 14 de janeiro de 2019. Aborda tarefas de todo o circuito do medicamento, no contexto da farmácia comunitária, desde o atendimento, aconselhamento, medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos até às atividades de faturação e gestão.

## Palavras-chave

Microagulha, ensaio clínico, AIM, farmácia comunitária

# Abstract

The present dissertation is divided into two chapters, which represent: the research component and the Community Pharmacy component.

The first chapter refers to the research component, with a project entitled "Safety and efficacy of micro-needles - review of clinical trials".

The concept of microneedles has been present for many years, but only in recent years has there been an exponential growth of research and development. There being only one study to date reviewing the clinical trials conducted up to 2017 and having the number of trials almost doubled since then, it seemed relevant to carry out a compilation of all the current trials. In the light of the new results and evidences, the objective of this bibliographic review was to evaluate the safety and effectiveness of these devices and to understand in which areas they stand out the most and are more promising. Eighty-five clinical trial registries were analyzed, and not all of them have published results so far; those presenting results have been described and analyzed in more detail. It was possible to verify that the areas that are more developed correspond to the hollow microneedle devices and the solid ones. Solid microneedles are widely used in cosmetics, without a drug, because they promote skin regeneration. On the other hand, hollow microneedles, ordinarily resembling hypodermic needles, perhaps for the benefit of being less painful and being able to carry less amount of drug / vaccine than the conventional hypodermic route. We also have coated microneedles, in which the drug is found, as the name implies, coating the microaggregate itself; the soluble ones, which after being introduced into the skin dissolve, releasing the drug from the matrix; and finally the hydrogel-forming microneedles, which are solid but swell when they absorb the interstitial liquid forming a gelled matrix, releasing the drug contained therein by diffusion.

The second chapter covers the activities carried out during the internship in community pharmacy, held at Seia Pharmacy, in Seia, between September 10, 2018 and January 14, 2019. It covers tasks throughout the drug circuit in the context of community pharmacy, from attendance, counseling, measurement of physiological and biochemical parameters to billing and management activities.

## Keywords

Microneedle, clinical trial, AIM, community pharmacy

# Índice

<b>Capítulo I - Segurança e eficácia das microagulhas em ensaios clínicos .....</b>	<b>1</b>
1. Introdução.....	1
2. Objetivos .....	5
3. Material e Métodos .....	5
4. Resultados.....	5
4.1 - Segurança e eficácia das microagulhas revestidas .....	7
4.2 - Segurança e eficácia das microagulhas sólidas .....	9
4.3 - Segurança e eficácia das microagulhas solúveis .....	12
4.4 - Segurança e eficácia das microagulhas formadoras de hidrogel .....	13
4.5 - Segurança e eficácia das microagulhas ocas .....	13
5 - Discussão e Conclusão.....	17
<b>Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia Sena.....</b>	<b>21</b>
1. Introdução.....	21
2. Organização da farmácia .....	21
2.1 Horário de funcionamento.....	21
2.2 Recursos Humanos .....	22
2.3 Instalações e equipamentos.....	23
2.3.1. Sala de atendimento .....	23
2.3.2. Gabinete de atendimento personalizado.....	24
2.3.3. Gabinete da direção técnica .....	24
2.3.4. Armazém .....	24
2.3.5. Laboratório .....	25
2.4. Elementos exteriores e de identificação.....	26
3. Documentação Científica.....	26
4. Sistema Informático .....	27
5. Medicamentos e outros produtos de saúde.....	28
6. Aprovisionamento e Armazenamento .....	29
6.1. Encomendas e critérios de seleção de um fornecedor .....	29
6.2. Critérios de aquisição de medicamentos e produtos de saúde .....	31
6.3. Receção e verificação das encomendas.....	31
6.4. Reclamações e Devoluções .....	33
6.5. Armazenamento .....	33
6.6. Controlo do Stock e Gestão dos prazos de validade .....	34
7. Atendimento .....	34
7.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	35
7.2. Farmacovigilância .....	35
7.3. VALORMED .....	36
7.4. Dispensa de medicamentos.....	36
7.4.1. Dispensa de medicamentos com receita médica.....	37

7.4.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial .....	39
7.5. Automedicação e Indicação Terapêutica .....	40
7.6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	41
7.6.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene .....	41
7.6.2. Produtos para alimentação especial e dietética.....	42
7.6.3. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos) 43	
7.6.4. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV).....	43
7.6.5. Dispositivos médicos .....	44
8. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia.....	44
8.1. Glicemia .....	45
8.2. Pressão arterial.....	45
8.3. Colesterol Total e Triglicéridos .....	45
8.4. Administração de injetáveis .....	46
8.5. Consultas de nutrição .....	46
9. Preparação de medicamentos .....	46
10. Contabilidade e Gestão .....	47
10.1. Conferência e Faturação do receituário.....	47
11. Conclusão .....	48
<b>Bibliografia.....</b>	<b>50</b>
<b>Anexos: .....</b>	<b>59</b>

# Capítulo I - Segurança e eficácia das microagulhas em ensaios clínicos

## 1. Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano, e além de permitir evitar a perda excessiva de água e regular a temperatura corporal, permite o sentido do toque, calor e frio protegendo também contra as agressões e microrganismos. É constituída por três camadas:

- a epiderme,
- a derme,
- o tecido subcutâneo.

O estrato córneo é a camada mais externa da epiderme e marca a etapa final da maturação dos queratinócitos. O estrato córneo humano tem cerca de 15 ou mais camadas de queratinócitos e a sua espessura pode variar entre 16  $\mu\text{m}$  e os 173  $\mu\text{m}$  (1). Os queratinócitos anucleados e a matriz intracelular, constituída principalmente por colesterol, triglicerídeos e ceramidas, conferem-lhe uma estrutura densa e lipofílica (2). Este é o principal responsável, para além da derme, pelas propriedades de barreira da pele, sendo assim um forte obstáculo quando se aplicam fármacos por via dérmica e transdérmica. A epiderme não é vascularizada e tem poucos espaços intercelulares (3). Já por outro lado, a derme está carregada de vasos sanguíneos e terminações nervosas, além da presença de colagénio e elastina, que reforçam mecanicamente a pele e lhe conferem elasticidade.

Apesar destas características, a pele, sendo um órgão grande e acessível, é considerada uma via atrativa para a administração de uma ampla variedade de fármacos, incluindo proteínas e vacinas. A via oral, embora conveniente e sem dor, pode não produzir os níveis séricos desejados devido a fatores como metabolismo de primeira passagem e má absorção; a via injetável, por outro lado, resolve esses problemas, mas vem acompanhada de dor e desconforto, requer pessoal treinado para administração dos fármacos e aumenta o risco de complicações no local da injeção. Para além disso, pode trazer para o doente o desenvolvimento de alguma fobia a agulhas pela produção de dor que esta via promove. Também pode induzir hipersensibilidade, desconforto e sangramento no local da administração. A problemática da picada acidental e a transmissão de determinados patógenos via sanguínea pela reutilização de agulhas, é incontornável principalmente nos países em desenvolvimento (4).

A administração transdérmica oferece uma alternativa promissora às administrações parenteral

injetável e oral, e oferece inúmeras vantagens, tais como ser um processo indolor, contornando o metabolismo hepático de primeira passagem da via oral, a rapidez no alcance da concentração máxima, a biodisponibilidade, evitar a degradação por via do sistema digestivo, aumentar a *compliance* do doente, evitar irritações gástricas (5).

Desde há várias décadas que se tem vindo a explorar o conceito de microagulhas. Transporta para uma escala micrométrica o uso de agulhas, no sentido de melhorar os aspetos descritos anteriormente para além da praticidade. Só nos anos 90 foi possível, através do desenvolvimento tecnológico, a criação de dispositivos de microagulhas capazes de serem usados para a administração de fármacos (6).

As microagulhas, são um sistema de administração transdérmica que, à semelhança das agulhas hipodérmicas, permitem penetrar o estrato córneo, mas são curtas o suficiente para causarem o mínimo de dor possível (7). Para além disso, podem também ser utilizadas para rejuvenescimento da pele e para melhorias cosméticas, tais como a atenuação de cicatrizes acneicas e cirúrgicas, discromias e melasmas (8). São agulhas de tamanho micrométrico que podem ter um comprimento entre 10 e 2000  $\mu\text{m}$  e uma espessura que pode ir dos 10 aos 50  $\mu\text{m}$  (9). Como resultado destas características, permitem não só reduzir a dor, como melhorar a ansiedade e medo por parte do doente. Para além da administração/aplicação transdérmica, estas também são utilizadas para outros fins (inseminação, administração transcoroidal), sendo na mesma consideradas pelos autores como microagulhas.

Em geral, as microagulhas podem ser classificadas em 5 categorias: microagulhas sólidas, microagulhas revestidas por fármacos, microagulhas ocas, microagulhas solúveis e microagulhas formadoras de hidrogel (Figura 1).

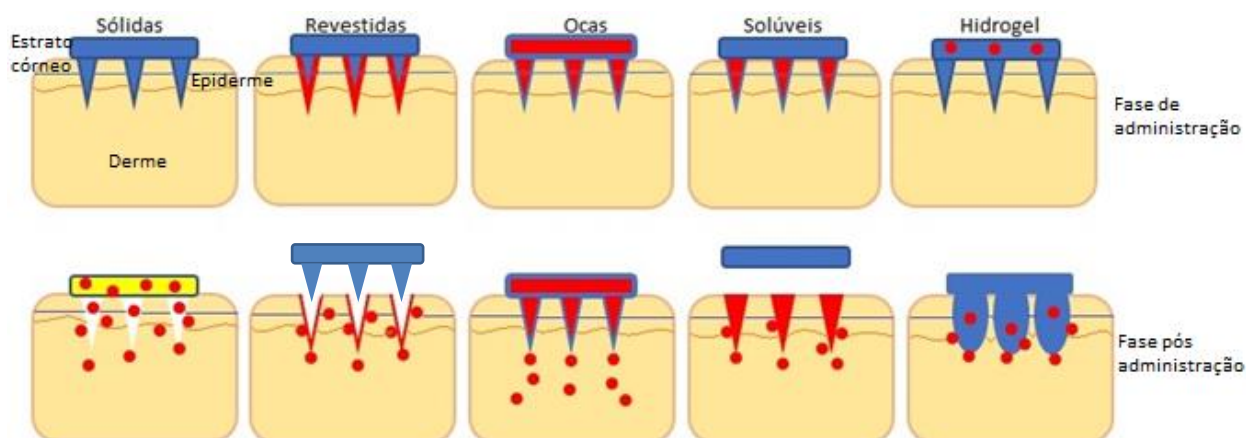


Figura 1 - Esquema representativo dos vários tipos de microagulhas.



### Microagulhas sólidas

Este tipo de microagulhas é o mais comum e já data desde há muitas décadas (10). São usadas principalmente como adjuvantes pré-terapêuticos. Primeiro a pele é pré-tratada com este tipo de microagulhas, formando temporariamente micro poros. O fármaco é então aplicado topicamente na pele sobre os micro poros formados. As moléculas do fármaco penetram a pele via os micro poros criados e alcançam os vasos sanguíneos, entrando na corrente sistêmica. Este tipo de microagulhas também pode ser usado isoladamente sobre a pele como forma de tratamento, sem a aplicação posterior do fármaco. Estas podem ser feitas de vários materiais, como metal, polímeros, silicone e cerâmica (11-15) e fabricadas segundo vários métodos: litografia, laser, gravação, moldagem, maquinação entre outros (16-18). O comprimento, espessura e densidade do número de microagulhas por unidade de área podem ser ajustados conforme a necessidade.

Os microporos formados pelas microagulhas mantêm-se na pele durante algum tempo. Em algumas situações o ideal seria manterem-se por longos períodos, principalmente quando são usadas como pré-tratamento, antes da administração do fármaco, mas tal não acontece devido à capacidade regeneradora da pele. Estes podem demorar entre 2 horas até cerca de 40 horas a regenerar, dependendo da oclusão ou não, voltando a pele a oferecer novamente as suas propriedades de barreira (19,20).

### Microagulhas revestidas

As microagulhas sólidas, para além das inúmeras funções descritas anteriormente, também podem ser usadas para veicular fármacos para serem aplicados na pele. Esta característica pode ser conseguida revestindo as microagulhas com o fármaco, numa formulação adequada, por diversos mecanismos. Essas técnicas incluem a imersão, secagem a jato de gás, impressão a jato ou métodos de pulverização (21). Assim, o adesivo de microagulhas é inserido na pele e o fármaco que reveste as microagulhas é libertado dentro desta (22).

Desta forma, a dose do fármaco pretendido é distribuído rapidamente após a inserção. Contudo a dose de fármaco a administrar desta forma é bastante limitada, uma vez que, a quantidade que pode ser revestida nas microagulhas é normalmente menor que 1 mg, naquelas matrizes em que a densidade de microagulhas é baixa (23).

### Microagulhas solúveis

São concebidas para se dissolverem completamente na pele, o que evita que hajam resíduos de risco biológico após a sua utilização. Quando o adesivo é colocado e as microagulhas penetram a pele, o fármaco que se encontra veiculado dentro desta, é libertado e a microagulha fica na

pele (24). Este tipo apresenta várias vantagens quando comparadas com as sólidas e as revestidas. Podem ser veiculadas com uma maior dose de fármaco e por outro lado são mais convenientes (25).

São construídas de materiais inertes, solúveis em água e seguros, tais como polímeros e açúcares que se dissolvem na pele após a inserção. É um dos tipos de microagulha mais promissor, e pode ser concebido por diversas técnicas, nomeadamente fotopolimerização, micromoldagem e litografia (25).

#### Microagulhas ocas

As microagulhas ocas são aquelas que são mais parecidas com uma agulha hipodérmica e são as que se apresentam com a maior capacidade de precisão na dosagem (26). Os fármacos podem ser administrados diretamente através do orifício da microagulha, o que permite um fluxo de entrega diferente dos restantes métodos vistos anteriormente, conferindo-lhes uma vantagem substancial (27), a taxa de fluxo pode ser modulada para uma injeção rápida em bólus, uma infusão lenta ou uma taxa de entrega variável no tempo.

O facto de com as microagulhas ocas se utilizarem formulações líquidas pode facilitar a utilização das formulações injetáveis já disponíveis comercialmente, mas perde-se a capacidade de utilizar formulações no estado sólido, que por norma são mais estáveis e convenientes na entrega por via dos adesivos de microagulhas. São dispositivos do tipo das MicronJet (28) (comercializadas pela empresa NanoPass), principalmente feitas de metal ou silicone por técnicas de sistemas microeletromecânicos (MEMS), micromaquinação (29), microfabricação (30), fotolitografia de raio-X (31) e moldes de litografia integrados (32).

#### Microagulhas de hidrogel

Estas microagulhas são sólidas à temperatura ambiente, mas quando entram em contacto com a pele e penetram o estrato córneo, absorvem líquido intersticial e incham, tornando-se assim maleáveis. Assim, este fenómeno vai permitir que o fármaco, que se encontra contido no reservatório, permeie até à pele e se difunda até à circulação sistémica. Este tipo de microagulhas são fabricadas através de micromoldagem e podem, à semelhança das restantes terem vários tipos de tamanho e diâmetros, assim como o número de microagulhas. São feitas a partir de polímeros e biopolímeros tais como polivinilpirrolidona (PVP), polietileno glicol (PEG), ácido poliláctico (PLA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), hialuronato de sódio, sulfato de condroitina e carboidratos) (33-35).

Dado o potencial inovador, e olhando para os benefícios que estes dispositivos prometem relativamente aos métodos mais convencionais, considerou-se relevante compilar então todos os ensaios realizados em humanos e tentar avaliar se os dados referentes à segurança e eficácia destes confirmam serem as microagulhas uma alternativa, e quiçá uma solução mais viável, em comparação com as vias e dispositivos que conhecemos.

## 2. Objetivos

Com a elaboração deste trabalho pretendeu-se rever todos os ensaios clínicos referentes às microagulhas. Mais especificamente, a análise dos ensaios clínicos revistos teve os seguintes objetivos:

- Analisar a evolução do número de ensaios clínicos desenvolvidos ao longo dos anos;
- Analisar tipos de microagulhas usadas e as indicações testadas para cada tipo;
- Analisar a segurança e a eficácia destes sistemas transdérmicos (e cosméticos).

## 3. Material e Métodos

Este trabalho foi efetuado com base na pesquisa dos ensaios clínicos disponíveis na base de dados, *clinicaltrials.gov*, utilizando como palavra-chave: “microneedle”. A última pesquisa foi efetuada a 24 de Março de 2019. A partir desta pesquisa, foi possível resumir e analisar estatisticamente os ensaios, registados nessa base de dados, por ano e sua frequência, e ainda em diferentes grupos que caracterizam cada tipo de microagulha. Para completar a informação encontrada, nomeadamente no que se refere a publicações acerca dos resultados dos ensaios, foi consultada a base de dados da *PubMed*.

## 4. Resultados

A consulta efetuada nas bases de dados supracitadas, relativamente aos ensaios clínicos em humanos realizados com microagulhas, mostra que desde o início dos primeiros ensaios clínicos em 2007 tem havido um crescente interesse nesta área (Figura 2). Analisando o número de ensaios registados em cada ano, é notório o crescente aumento no número de ensaios nos últimos 5 anos, tendência que se irá manter por certo nos próximos anos dado o potencial desta forma de entrega de fármacos. A investigação clínica com microagulhas tem abrangido inúmeras patologias e pessoas de todas as idades. Havendo na literatura apenas uma revisão exaustiva

destes conteúdos (36), com este trabalho pretende-se atualizar a revisão da literatura e, à luz dos novos ensaios, reportar o que de novo há. Por esta razão esta monografia foca-se apenas nos ensaios que não foram descritos pela trabalho de *Nguyen et al* (36) focando essencialmente os aspetos da segurança e eficácia das mesmas.

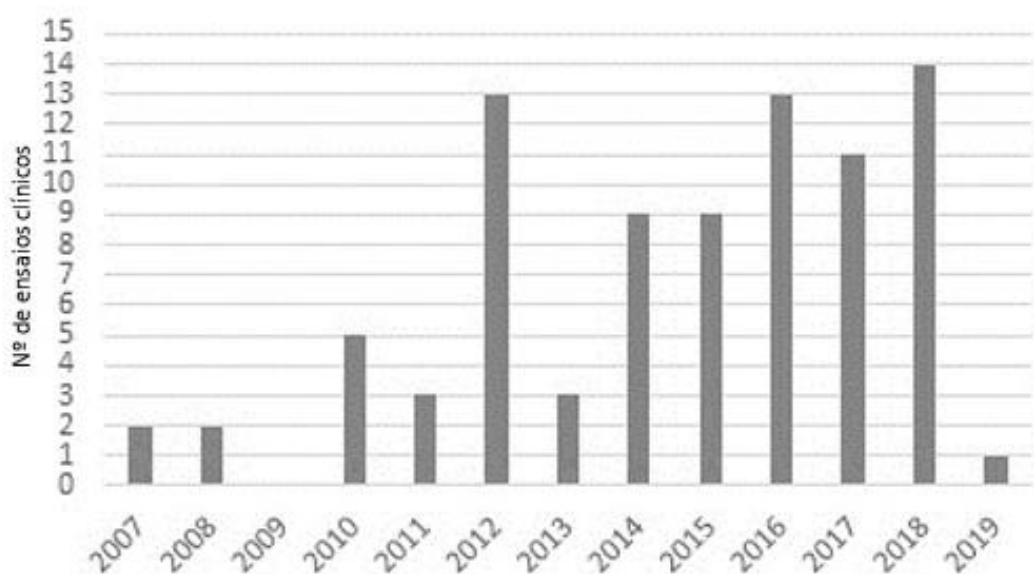


Figura 2 - Resumo do número de ensaios clínicos registados em cada ano em [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Não existe nenhum registo anterior a 2007, e 2019 só compreende ensaio registados até 4 de abril de 2019.

Quanto ao tipo de agulha mais comum utilizado nos ensaios clínicos (Tabela 1), destacam-se as microagulhas sólidas e as ocas. As sólidas pelo facto de que muitos dos ensaios utilizam este tipo de microagulha para pré-tratamento cutâneo. No caso das ocas, muitos ensaios referem-se à utilização de microagulhas no sentido de oferecer uma alternativa à típica agulha hipodérmica (tanto para administração de fármacos, como sistemas de monitorização de parâmetros sanguíneos, como de recolha de amostras biológicas ou inseminação) e não tanto em adesivos de microagulhas ocas. É de destacar que a NanoPass, empresa que produz as *MicronJet*, já obteve aprovação da FDA e de outros organismos de vários países (China, Brasil, Hong-Kong, Coreia, Rússia, Canadá e Israel) para a utilização do seu dispositivo na administração de vacinas (37).

Existe também, neste momento, uma empresa de certa forma pioneira, a Zosano Pharma, que se dedica à produção de adesivos revestidos com potencial de virem a ser introduzidos no mercado em diversas áreas, nomeadamente para controlo de hiperglicemia, enxaqueca e osteoporose em mulheres (38). De momento nenhum dos seus produtos se encontra disponível no mercado.

Deve-se atentar ao facto de que os ensaios referidos na Tabela 1 como “sem recrutamento” se referem aos que já foram delineados e estabelecidos, mas que ainda não começaram a recrutar

voluntários para a realização dos mesmos. Houve também dois ensaios que, por motivo desconhecido, foram descontinuados.

Tabela 1 - Número de ensaios clínicos registados em *clinicaltrials.gov* segundo o tipo de microagulhas e o atual estado do ensaio.

Tipo de microagulha	Nº de ensaios clínicos					Total
	<i>Sem recrutamento</i>	<i>A Recrutar</i>	<i>A Decorrer</i>	Terminado	Desistência	
Sólida	2	6	1	20	1	30
Oca	1	3	1	35	1	41
Solúveis	0	1	1	2	0	4
Revestidas	0	0	3	6	0	9
Hidrogel	0	0	0	1	0	1
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>64</b>	<b>2</b>	<b>85</b>

No que respeita à fase em que o ensaio foi registado (Gráfico 2), é possível verificar que apesar da existência da microagulha há já alguns anos, a grande maioria dos ensaios são de fase 1 e 2. Sendo que os de fase mais avançada (fase 4) ainda são escassos. Dado esse baixo número de ensaios na fase final, é fácil subentender que ainda existe um longo percurso até que tais métodos ou dispositivos estejam presentes no mercado. Os restantes ensaios não presentes na Figura 3, são aqueles que no seu registo em *Clinicaltrials.gov*, relativamente à fase do ensaio clínico, se encontram como “n.a.”.

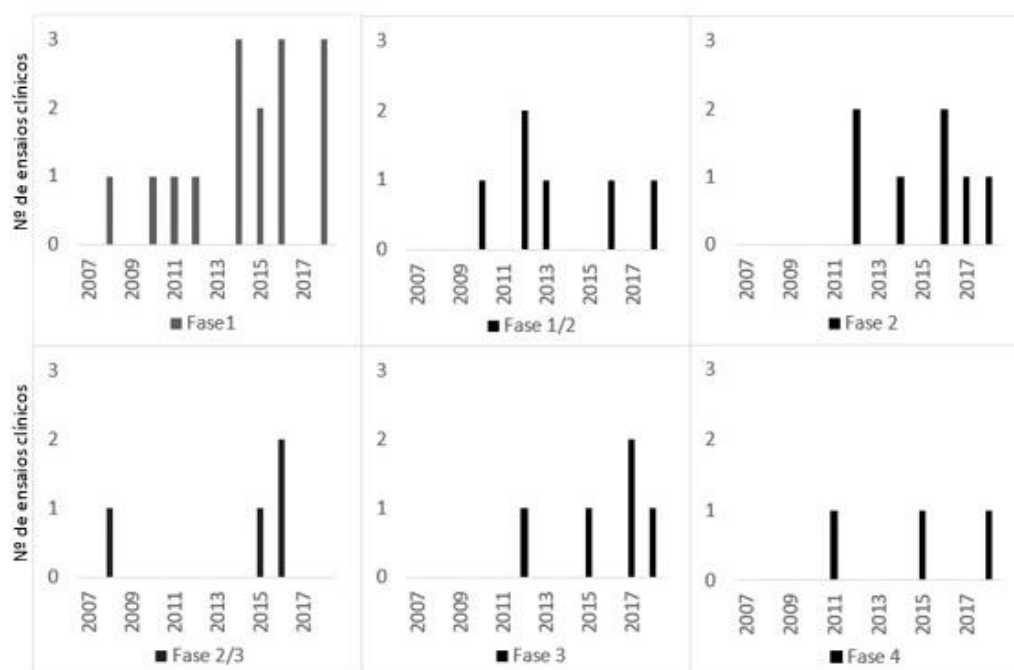


Figura 3 - Ensaios clínicos registados em *clinicaltrials.gov* segundo o tipo de fase.

## 4.1 - Segurança e eficácia das microagulhas revestidas

As microagulhas revestidas não diferem muito das sólidas. As diferenças prendem-se com o facto de estas sofrerem um passo extra de revestimento com um fármaco que se pretende

veicular. Este tipo de agulhas tem alguns inconvenientes. Primeiro é mais difícil assegurar a estabilidade do fármaco, uma vez que este se encontra “desprotegido” no exterior da microagulha, por outro lado é difícil veicular quantidade suficiente de fármacos nestes adesivos de forma a apresentarem doses terapêuticas. De qualquer forma, existem já alguns ensaios realizados que demonstram o potencial deste tipo de dispositivos (Tabela 2).

Tabela 2 - Resumo dos ensaios clínicos registados com microagulhas revestidas em *clinicaltrials.gov*.

Tipo de microagulha	Indicação	Fase do estudo	Nº de voluntários	Idade dos voluntários	Fármaco administrado
Revestidas	Hipoglicemia	Fase 1	16	18 aos 60	Glucagon
	Migraine	Fase 2 e fase 3	344	>18 aos 75	Zolmitriptano
	Osteoporose (pós-menopausa)	Fase 1 e fase 2	24	55 aos 85	Hormona Paratiroideia
	Carcinoma Basocelular (cutâneo)	Fase 1*	30	>40	Doxorrubicina
	Linfoma cutâneo	Fase 1*	54	>18	Doxorrubicina
	Tolerabilidade	N.a.*	15	18 anos aos 65	Tolerância a Ouro e Prata

\*- ensaio clínico sem resultados publicados

No estudo, de fase 1, acerca da utilização do adesivo de glucagon ZP (Zosano Pharma) no tratamento da hipoglicémia,  $C_{max}$  foi mais curto que pela via intramuscular. A área sob a curva (AUC) foi idêntica para a dosagem mais baixa do adesivo comparativamente à dosagem mais alta via intramuscular. A taxa de resposta foi de 100% e não foram identificados quaisquer tipos de problemas relacionados com a segurança ou tolerância ao dispositivo (35-37).

Noutro estudo, de fase 2 e 3, os adesivos de microagulhas, com zolmitriptano, também da ZP (M207) para o tratamento da enxaqueca, mostraram que o intervalo de tempo livre de dor à 1ª e 2ª horas após a administração foi sempre maior para o adesivo que para o placebo. No caso do intervalo de tempo livre de sintomas MBS (fonofobia, fotofobia e náusea), 2 horas após a administração, as percentagens foram maiores para o adesivo (68,3% para o de 3,8 mg, 53,0% para o de 1,9 mg, 57,0% para o de 1 mg, e 42,9% para o placebo). Para o *output* de o doente ser mantido livre de dor durante 2-24 horas e de 2-48 horas a eficácia do adesivo também foi maior (31,7% *versus* 10,4% e 26,8% *versus* 9,1%). O adesivo M207 apresentou boa tolerância: as reações adversas mais comuns foram locais nas quais se inclui alguma vermelhidão (41).

A mesma empresa ZP, num ensaio de fase 2, em mulheres na fase de menopausa, avaliou adesivos com diferentes concentrações da hormona paratiroideia (PTH), 20, 30 e 40 µg para o tratamento da osteoporose. Pode verificar-se que primeiro,  $C_{max}$  é alcançada 3 vezes mais rapidamente que pela via hipodérmica, e segundo, o tempo de meia vida é 2 vezes menor para o adesivo. Curiosamente, neste estudo foram usados diversos locais de aplicação do adesivo, abdómen, braço e coxa. Ficou demonstrado que existem diferenças farmacocinéticas para os diferentes locais de aplicação, não devido ao adesivo em si, mas sim graças à diferente anatomia das camadas da pele e sua microcirculação. Após os 6 meses de tratamento a densidade óssea aumentou em proporção com a respetiva dose de PTH no adesivo (3% para as

20 µg, 3,5% para as 30 µg e 5% para as 40 µg). Comparando com a via hipodérmica, a via transdérmica também obteve melhores resultados nesse campo (42).

Encontram-se ainda em realização ensaios de fase 1 em doentes oncológicos com tumores cutâneos, com o intuito de analisar as doses máximas toleradas, a eficácia e a segurança de microagulhas revestidas com doxorrubicina. Um está a ser realizado em doentes com carcinoma de células basais, avaliando um adesivo contendo 400 dessas microagulhas (43) e outro tem o intuito de estudar este medicamento no tratamento do linfoma cutâneo de células T (44).

Existe ainda, por fim, um ensaio a decorrer para avaliar a segurança e eficácia de um sistema (adesivo) de microagulhas revestido com diferentes compostos (ouro e prata) e avaliar a sua biocompatibilidades e se são efetivamente inertes (45).

## 4.2 - Segurança e eficácia das microagulhas sólidas

As microagulhas sólidas são usadas principalmente como pré-tratamento, ou seja, o fármaco é administrado após e não simultaneamente com as microagulhas. Este tratamento prévio, dado que corrói o estrato córneo reversivelmente, permite que a molécula de fármaco penetre a pele com muito mais facilidade. Além disso, as microagulhas por si só têm o efeito de provocar um efeito regenerador da pele, e portanto não há fármaco administrado (Tabela 3).

Tabela 3 - Resumo dos ensaios clínicos com microagulhas sólidas com registo em *clinicaltrials.gov*

Tipo de microagulha	Indicação	Fase do estudo	Nº de voluntários	Idade dos voluntários	Fármaco administrado
Sólida	Acne	n.a.	20	18 aos 65	n.a.
		n.a.	23	>8	n.a.
	Alergias	Fase 1*	20	18 aos 65	n.a.
	Alopécia <sup>#</sup>	Fase 1	20	18 aos 65	Minoxidil
	Bexiga hipereactiva	n.a.	8	>18	n.a.
		n.a.	21	>18 aos 60	Lidocaína
	Envelhecimento <sup>#</sup>	n.a.	26	45 aos 60	Ácido tricloroacético a 10%
		n.a.	32	>22 anos	
		n.a.	21	>18anos	
	Estrias <sup>#</sup>	Fase 4	20	>18	n.a.
	Hiperhidrose <sup>#</sup>	n.a.	40	>18 aos 60	Toxina botulínica
		Fase 1	13	>12 anos	n.a.
		N.a.	20	18 aos 40	n.a.
	Lesões da Pele	n.a.*	180	>18 aos 50	
		n.a.	30	>19 anos	
		n.a.	32	>18 anos	
		n.a.	48	>35 aos 60	n.a.
		n.a.	40	18 aos 50	
		Fase 2	137	>18 anos	
		Fase 4	20	>18 anos	
		n.a.	250	até aos 85	
	n.a. (Saudáveis)	Fase 1	10	>18 anos	
		Fase 1	54	18 aos 74	n.a.
		Fase 1	12	>18 anos	
	Vitiligo <sup>#</sup>	n.a.	5	>18 anos	
		n.a.	10	>18 anos	n.a.
		n.a.	36	>18 anos	

n.a. - não aplicável; # - microagulha usada como pré-tratamento; \* - ensaio sem resultados publicados

Num ensaio clínico na qual se compara a eficácia do laser fracional não ablativo (NAFL) com as microagulhas no tratamento de estrias, verifica-se que as fibras elásticas e colagénicas aumentaram em ambas as modalidades de tratamento e não havia diferença significativa entre ambas, após a terceira e a quinta sessão, notando-se também um incremento no índice de qualidade de vida dermatológico (DLQI). Relativamente à escala de dor VAS (Visual Analog Scale) no grupo das microagulhas versus o grupo do laser, os resultados foram de 5.23 versus 2.39, e a duração média dos efeitos adversos no grupo do NAFL em comparação com as microagulhas foi de 4.03 dias versus 3 dias. Ambos os tratamentos se mostraram seguros para o tratamento de estrias, particularmente naquelas pessoas que têm fotótipo tipo III ou tipo IV (46). Num outro ensaio, o pré-tratamento com microagulhas melhorou o início de ação de um anestésico, lidocaína, quando aplicado topicamente. O tempo para a anestesia, quando feito o pré-tratamento, foi reduzido para metade, de 60 para 30 minutos (47).

Em termos de eficácia, a pré-preparação com microagulhas, oferece diversas vantagens comparativamente a outros procedimentos. Uma das maiores vantagens é que é raro que tal técnica deixe cicatriz (48) quando usado em doentes que necessitam de repigmentação após lesões cutâneas. A dermabrasão mostra uma eficácia igual ou inferior ao caso do laser, no caso daqueles que sofrem de vitiligo, mas é uma forma mais acessível e económica de pré-preparação, pois no caso do laser é necessário recorrer a clínicas especializadas, além de mais oneroso requer pessoal mais qualificado para operar e o risco lesional é maior (49).

Num outro estudo, em doentes que sofriam de alopecia androgénica, houve uma melhor resposta ao tratamento associando o uso das microagulhas com finasterida oral e minoxidil tópico do que com o tratamento convencional sem o uso das microagulhas. Essa resposta traduziu-se num aumento no número de novos cabelos em fase de crescimento e uma maior rapidez em atingir esse aumento (50).

Mesmo sendo uma proteína relativamente grande (149 kDa), as microagulhas foram capazes de veicular doses terapêuticas da toxina botulínica para o tratamento da hiperhidrose. As microagulhas foram uma alternativa menos evasiva e mais adequada, uma vez que permitiram evitar múltiplas e dolorosas injeções intradérmicas e permitiram simplificar o processo de administração (51).

A utilização deste pré-tratamento também foi estudada para a diminuição dos papos e olheiras em 13 voluntárias com posterior administração de ácido tricloroacético a 10% que serviria de agente *peeling*. No final do estudo foi possível verificar que em quase todos os voluntários houve melhorias estéticas, dado que esta técnica induz a formação de colagénio, sendo que este procedimento foi bem tolerado, apenas surgindo os típicos efeitos adversos locais transitórios, tais como eritema, algum desconforto e edema (54).

Na comparação do modelo de tratamento da queratose actínica com e sem o pré-tratamento com microagulhas de 200 µm foi possível verificar que no grupo dos 20 minutos de incubação



os resultados na resolução das lesões foram de 76% *versus* 58% para o grupo que não fez pré-tratamento. Os resultados no grupo dos 10 minutos de incubação não foram estatisticamente diferentes. Já relativamente à escala de dor (VAS) em ambos os grupos submetidos a pré-tratamento, os *scores* foram mais altos (1,3 *versus* 0,3 e 1,4 *versus* 0,3), mas mesmo assim baixos, quando a escala vai de 0-10. Com esta forma de pré-tratamento, conseguiu-se reduzir a incubação do ácido aminolevolínico de 1 hora para 20 minutos para se obterem os mesmos resultados. Outro benefício deste tratamento experimental foi a quase ausência de dor na fase da fototerapia (0,7 e 0,5 na escala de VAS) comparativamente aos valores de 4.6 aquando do tratamento convencional de terapia fotodinâmica após 3 horas de incubação do ALA (55).

Comparando duas modalidades de tratamento de cicatrizes, uma com o recurso a laser e outra recorrendo a microagulhas, após várias sessões de tratamento, foi possível verificar que houve em ambos os grupos uma melhoria clínica significativa, não havendo também diferenças na escala de VAS entre os dois métodos (56).

Uma outra vertente é a possibilidade da utilização de microagulhas associadas a radiofrequência (FMR) no tratamento da hiperhidrose. Quando comparada com o controlo, microagulhas sem a associação da radiofrequência, esta foi mais eficaz, reduzindo substancialmente a sudação por via da atrofia e destruição das glândulas sebáceas. Esta técnica não provoca dor, sendo que na escala VAS os *scores* foram baixos e não ocorreram efeitos adversos severos de relevo (57). A FMR também pode ser usada para o tratamento da acne e suas cicatrizes. Após 8 sessões, houve cerca de 50% de melhoria das cicatrizes com resultado significativo quando comparada com a outra técnica (apenas radiofrequência) também foi observada uma melhoria do acne *in situ*. A FMR permite uma seborredução mais significativa (58). Um outro ensaio também demonstrou a mesma eficácia quando usando a técnica isoladamente no tratamento de lesões seborreicas na face (59).

Por fim, uma outra aplicação para microagulhas tem sido a utilização destas numa vertente de monitorização. Num dos ensaios, foi criado um dispositivo com agulhas sólidas que foram revestidas de forma a ser possível monitorizar continuamente as concentrações de antibióticos beta lactâmicos no fluido intersticial humano. O sensor criado, demonstrou grande reprodutibilidade para a penicilina G e amoxicilina, já no caso da ceftriaxone, esta foi um pouco mais baixa, mas ainda assim aceitável (60). Outra utilização tem sido na avaliação dos níveis de glucose sanguínea (61).

Encontram-se ainda a decorrer estudos no sentido de avaliar diversos métodos, tais como dermabrasão, rolos de microagulhas e indução de bolhas via azoto líquido, com o objetivo de apurar qual o mais eficaz em doentes com vitiligo que vão sofrer repigmentação após esses métodos. Vai avaliar-se então a recuperação e o índice de qualidade de vida durante 3 meses (62). E ainda se encontra um outro estudo a decorrer que vai avaliar e comparar diferentes

técnicas para aumentar a permeabilidade cutânea, nomeadamente pré-tratamento com microagulhas, com a aplicação posterior de um fármaco para tratar as lesões da queratose actínica (63).

### 4.3 - Segurança e eficácia das microagulhas solúveis

As microagulhas solúveis são talvez um dos tipos de microagulha menos utilizados, a par com as de hidrogel. Como podemos verificar pela análise da tabela 4, apenas quatro ensaios foram realizados.

Tabela 4 - Resumo dos ensaios clínicos feitos com microagulhas solúveis a partir do *clinicaltrials.gov*

Tipo de microagulha	Indicação	Fase do estudo	Nº de voluntários	Idade dos voluntários	Fármaco a administrar
Solúvel	Influenza	Fase 1	100	18 aos 49	Vacina contra influenza
		n.a.	50	6 semanas a 2 anos	
	Rugas	n.a.	44	30 aos 49	Ác. Hialurónico
	Psoríase	n.a.	10	21 aos 69	Ác. Hialurónico

n.a. - não aplicável

Na administração da vacina contra o Influenza, houve uma maior incidência de efeitos adversos de grau 2 e 3 no grupo na via de administração intramuscular (IM) que nos grupos do adesivo de microagulhas. A dor reportada nos dias seguintes à administração da vacina foi 2,2 vezes mais frequente com o grupo IM e com um grau mais forte. No grupo das microagulhas, 96% dos participantes não sentiram dor durante a aplicação do adesivo, enquanto que no grupo IM foi de 82% sendo o grau de dor perceptível idêntico. Apesar disso, houve um maior número de casos de reações locais no grupo das microagulhas que no IM, nomeadamente prurido (82% *versus* 16%), a mais comum, e eritema (40% *versus* 0%) (64). Mesmo quando se observam os grupos que auto administraram os adesivos e aqueles em que foram administrados por profissionais de saúde, os valores de dor perceptível foram idênticos assim como a eficácia, que é passível ser deduzida pela resposta imune (seroconversão e seroproteção). Num outro ensaio a resposta imune nos dois grupos foi idêntica, revelando terem a mesma eficácia (65).

No ensaio da entrega do ácido hialurónico usado na redução de rugas, este adesivo também não provocou qualquer tipo de reação na pele ao longo das 8 semanas de aplicação e nenhum dos voluntários reportou um efeito adverso do tipo dermatite de contacto. Além disso, a diminuição das rugas foi significativamente melhor com o adesivo que com a aplicação tópica (52). Um outro adesivo de ácido hialurónico da Therapass, contendo 76 agulhas com 650 µm de comprimento, foi usado para tratar as placas psoriáticas, comparando-o com o método convencional de aplicação tópica. Ficou demonstrado que mesmo após apenas uma semana de aplicação do adesivo, a melhoria foi significativamente maior que pela via convencional, em placas que eram resistentes ao tratamento por via tópica (53).

#### 4.4 - Segurança e eficácia das microagulhas formadoras de hidrogel

Este tipo de agulha, como referido antes, encontra-se num estado sólido, facilitando a sua inserção na pele. Uma vez inserida, esta absorve o fluido intersticial e incha, o que permite que fármacos que se encontrem num reservatório possam difundir e entrar na microcirculação dérmica (48,49).

Por outro lado, dada a sua capacidade de absorção, pode vir a ser utilizada na pesquisa de analitos para subsequente análise (67). Até à data, apenas um ensaio foi realizado com este tipo de microagulha (Tabela 5).

Tabela 5 - Resumo dos ensaios clínicos feitos com microagulhas formadoras de hidrogel a partir do *clinicaltrials.gov*

Tipo de microagulha	Indicação	Fase do estudo	Nº de voluntários	Idade dos voluntários	Fármaco a administrar
Hidrogel	Absorção pele	n.a.	12	>18	n.a.

n.a. - não aplicável

Nesse ensaio, foi comparada a aplicação do dispositivo pelo próprio voluntário *versus* o profissional de saúde. Após a sua remoção, os valores de perda de água transepidérmica, que nos dá uma ideia da disrupção do estrato córneo, aumentou significativamente (cerca de 30% em relação aos valores basais). Quando comparadas as administrações (voluntário *versus* profissional de saúde), os valores destas não foram significativamente diferentes, o que leva a crer que com as indicações corretas, pessoal não qualificado pode administrar o dispositivo de forma idêntica ao profissional qualificado. Não se encontraram diferenças no tamanho e largura dos poros quando aplicados por um ou outro grupo, nem mesmo quando se varia o tamanho das microagulhas (68).

#### 4.5 - Segurança e eficácia das microagulhas ocas

Por fim, este tipo de dispositivo é o que mais se assemelha à agulha hipodérmica convencional. São inúmeros os dispositivos existentes, onde se incluem as agulhas de insulino-terapia, as MicronJet, da *NanoPass Technologies*, entre outras. No campo investigacional, e bastando analisar os ensaios contidos na Tabela 6 e posteriormente descritos é possível perceber que o grande foco de investigação passa pela utilização do dispositivo da *NanoPass Technologies*. Esta empresa tem apostado muito neste dispositivo, que tem vindo a ser aprovado por várias entidades de saúde em vários países do mundo, dada a eficácia e segurança que apresenta, além de devidamente certificado.

Tabela 6 - Resumo dos ensaios clínicos feitos com microagulhas ocas a partir do *clinicaltrials.gov*

Tipo de microagulha	Indicação	Fase do estudo	Nº de voluntários	Idade dos voluntários	Fármaco a administrar
Oca	Anestesia	n.a. Fase 1	5 40	>18 18 aos 56	Lidocaína
	Biodisponibilidade	Fase 2	140	40 aos 60	n.a.
	Dermatite atópica	n.a. fase 1	368 40	18 aos 64 18 aos 64	Vacina contra influenza
	Diabetes	Fase 2	15	7 aos 18	Insulina
		Fase 1	8	18 aos 40	
		Fase 1 e 2	43	18 aos 56	
	Dor	Fase 1 e 2	24	>18	Adalimumab
	Edema Macular	Fase 2	71	>18	Triancinolona Acetonida
	Falência renal	Fase 2 e 3*	120	>21	n.a.
	Influenza	Fase 1	100	18 aos 49	Vacina contra Influenza
		n.a.	24	18 aos 49	
		n.a.	262	>21	
		n.a.	180	18 aos 40	
		n.a.	240	>21	
		n.a.	93	>21	
		Fase 4	953	>65	
		Fase 1 e 2	60	>18	
	Injecção intradérmica/ intracutânea	n.a.	32	18 aos 65	n.a.
	Inseminação artificial	n.a.*	18	18 aos 42	n.a.
	Enxaqueca	Fase 2 e 3	365	18 aos 65	Zolmitriptano
	Poliomielite	Fase 2 e 3	1437	>6 semanas aos 90 anos	Vacina contra poliomielite
	Psoríase Vulgaris	Fase 1	26	>18	Ác. Hialurónico
	Optimização teste intradérmico da Tuberculose	n.a.*	59	>18	n.a.
	Uveíte	Fase 2 e 3	253	>18	Triancinolona Acetonida
		Fase 1 e 2	11	>18	
		Fase 1	4	18 aos 100	
	Varicela	n.a.	120	18 aos 60	Vacina contra a Varicela

\*- ensaio clínico sem resultados publicados; n.a. - não aplicável

Quando se analisam os ensaios relativamente à administração de vários tipos de vacinas e insulina, utilizando os dispositivos MicronJet, é possível verificar que quando comparamos a segurança da via intradérmica (ID) com a via intramuscular (IM) ou sub-cutânea (SC) as reações locais foram sempre mais frequentes naqueles em que o dispositivo da NanoPass foi utilizado. Após a administração, em vários grupos de várias dosagens da vacina para o Influenza, verifica-se que a maioria destas reações locais foi passageira e de teor leve e esteve presente nos grupos todos. A dor ao picar, avaliada na escala VAS, como já visto anteriormente em outros casos, foi significativamente menor nos grupos da administração intradérmica que na IM. Por sua vez a dor ao administrar foi maior nos grupos em que administração foi IM, 11,5 e 7,2 contra 5,6 para a IM na escala de VAS (69).

Num outro ensaio, envolvendo também a vacina contra Influenza, os sintomas locais pós

vacinação nos 4 dias de seguimento, foram mais comuns no IM (38,9%) que no grupo ID (10,9%) com MicronJet, enquanto que o edema e eritema foram maiores para os grupos ID's (50,9% e 16,7%) (72). O mesmo se passou num ensaio que envolveu adultos infetados por HIV que foram vacinados com a vacina contra o Influenza (115). No caso da vacinação contra a poliomielite, num ensaio que envolveu 975 crianças, os resultados coincidem com os verificados anteriormente (114). Por último, num ensaio em que este dispositivo se encontra montado numa caneta de insulina, causou menor dor durante a picada ou inserção para além de que o risco por picada acidental é também menor. Como ponto em comum com os restantes estudos já vistos, estão as reações locais que são mais comuns e proeminentes na via ID que na via SC. Ficou demonstrado que é mais simples e prática de usar e requer menor conhecimento na sua utilização (74). Qualquer um destes sintomas locais foi passageiro e com teor sempre leve. Esta característica é comum à via ID e não ao dispositivo em si.

Já no que confere à eficácia podemos auferir que no caso dos vários grupos com várias dosagens da vacina contra o Influenza, os valores de seroconversão e seroproteção foram similares em todos os grupos ao fim do tempo de teste, 21 dias. Os resultados mostram que tanto no grupo ID1 em que a dose correspondia a 20% da convencional por via IM e no grupo ID2 em que a dose correspondia a 40%, a imunogenicidade alcançada foi muito semelhante à via IM (69). Resultados idênticos foram encontrados num outro estudo mas desta vez utilizando um dispositivo de um modelo mais atual (71). Idênticos também foram os resultados em que apenas 1/5 da dose convencional da vacina foi usado, a imunogenecidade, foi maior neste grupo do que nos restantes grupos ID's em análise. Mais uma vez a dose completa da vacina via IM não obteve uma maior imunogenecidade que 1/5 da dose via ID com a MicronJet (72). No ensaio em doentes com HIV que foram imunizados com a vacina, os achados foram semelhantes para o grupo que recebeu a dose mais baixa comparativamente à convencional, se bem que neste caso a diferença não foi tão significativa (114).

Por fim, no ensaio envolvendo a administração de insulina, dado relevante é o facto de que a via ID alcança o Cmax mais rapidamente que pela via SC e a variação interindividual é menor também. O tempo requerido para atingir 50% da Cmax também foi menor para a via ID (14 minutos *versus* 26 minutos). Por fim a AUC também foi maior na via ID, o que pode prevenir potenciais eventos hipoglicémicos tardios (74). Já num outro ensaio envolvendo 43 voluntários durante um uso por 3 dias, ficou demonstrado que o tempo para atingir Cmax foi encurtado em cerca de 19 minutos pela via ID. Quando se compara a AUC, o mesmo sucede como no caso anterior (70).

Num outro estudo (71), o dispositivo intradérmico usado foi BD Soluvia Prefillable Microinjection System, da Becton, Dickinson and Company. Envolveu 600 adultos são, divididos em grupos ID de várias dosagens e IM de dosagem única, ficou demonstrado que, a resposta imunológica foi maior no grupo ID com a dosagem maior que nos restantes grupos para os dias 10 e 21. Já ao

dia 41 os valores foram semelhantes entre todos os grupos analisados. A dor ao picar mais uma vez foi menor nos grupos ID's e a frequência de efeitos sistêmicos foi idêntica nos grupos todos. Curiosamente os efeitos adversos locais nos grupos ID persistiu mais tempo que no grupo IM. Num estudo de fase 2b/3 (72), foi avaliada a seroconversão e seroproteção após diferentes formas de administração (ID e SC), com pré-tratamento tópico com imiquimod em 216 voluntários e constatou-se que ao fim de 7 dias a conversão foi maior para o grupo ID que para os restantes. Ao 21º dia o resultado foi semelhante.

Também foi conduzido um outro estudo, por forma a comparar a resposta imune dos doentes com dermatite atópica após vacinação, contra influenza B, H1N1 e H3N2, intradérmica e intramuscular e pode-se constatar que não se encontraram diferenças entre a seroconversão e seroproteção, mostrando mais uma vez a real eficácia da administração intradérmica. Os resultados também foram consistentes para o grupo dos não atópicos em que a eficácia também foi igual (73).

Comparando a administração de insulina por via ID, usando uma microagulha de vidro borossilicato de 900 µm de comprimento desenvolvida pela Becton Dickinson, e pela via SC, e avaliando vários parâmetros, observou-se que quando administrada por via ID esta fica mais rapidamente biodisponível que pela via SC. Para além disso, a variabilidade inter e intraindividual foi menor neste grupo. Não foram também encontradas diferenças entre a glicémia nos períodos avaliados após a administração da insulina, o que permite inferir que ambas as vias são igualmente eficazes. Já no que respeita à avaliação da perceção da dor, logo após a aplicação, a via ID foi significativamente menos dolorosa que a via SC. Já após a administração, mas antes da remoção da agulha, a via SC é menos dolorosa que a ID. A via ID permite que haja uma consistência maior na velocidade e no padrão farmacocinético que a via SC permitindo controlar melhor a glicémia pós prandial (74).

Num outro caso, comparando a via ID, com uma microagulha apenas, *versus* a SC com cateter e começando por avaliar a escala de dor VAS, no caso da inserção de ambos os sistemas, a dor foi menor na via ID que na SC enquanto que durante a infusão de insulina, não houveram diferenças significativas de dor experienciada. Neste estudo estavam incluídas crianças e estas corroboram os resultados anteriores dos adultos. Mais uma vez a Cmax foi atingida mais rapidamente via ID (30 minutos *versus* 52 minutos) (75).

Testou-se a eficácia de um novo dispositivo, Paskin, com 3 microagulhas, criado pela empresa japonesa Nanbu Plastics, em 16 pessoas, na administração de um anestésico no tratamento da hiperhidrose, comparando-a com a administração convencional com agulha hipodérmica (27G). A quantidade de anestésico necessário para produzir anestesia usando o novo dispositivo foi significativamente menor que o requerido pela via convencional. Avaliando a dor via escala VAS, é também muito menor a dor ao picar, utilizando o novo dispositivo, apesar de a dor

associada à injeção ser maior neste caso. Em qualquer dos casos, a duração da anestesia foi idêntica (76).

Um ensaio debruçou-se na possibilidade da abertura/orifício da agulha ter impacto ou não na dor perceptível. Foi comparado então uma microagulha com um orifício maior e uma com um convencional na anestesia local dentária com 20 voluntários. Avaliando a escala VAS é possível perceber que não se encontraram diferenças significativas, o que sugere que uma agulha com um orifício maior não oferece vantagens relativamente a uma com um orifício de menor tamanho (77).

Este tipo de microagulha também tem sido utilizada para explorar novas aplicações, nomeadamente em doentes com edema macular, derivado da oclusão da veia retinal. Um estudo mostra que em 46 doentes, utilizando este tipo de dispositivo para administração intracoroide, é possível maximizar a entrega do fármaco localmente, minimizando a exposição dos tecidos adjacentes. Os doentes alcançaram uma melhoria maior comparativamente ao tratamento convencional, tendo sido este tipo de injeção bem tolerado por todos (78). O mesmo sucedeu num outro ensaio envolvendo 20 doentes também com edema macular diabético, em que a melhoria foi substancial usando este novo tipo de técnica (79).

Neste momento encontram-se a decorrer ensaios com o propósito de avaliar a dor, aceitabilidade e tolerabilidade local, segurança, farmacocinética e imunogenicidade à administração do Adalimumab, uma vez que esta quando administrada por via IM é bastante dolorosa (80). Outro estudo de fase 3 relacionado também com o edema macular, envolverá 323 voluntários para verificar a eficácia de um novo tratamento *versus* o método convencional (81). Noutro estudo será avaliada a colheita de biópsias da pele nas placas psoriáticas de indivíduos com psoríase vulgaris crónica (82). Por fim, alguns ensaios (83-89) utilizam na sua metodologia um tipo de agulha (90) que é considerado microagulha, não tendo sido avaliado a eficácia e a segurança das mesmas, não aparecendo por isso os mesmos referidos na tabela 6.

## 5 - Discussão e Conclusão

Pela análise da evidência que surge relativamente a todos os ensaios clínicos, é possível verificar que quando se usam microagulhas ocas (via ID) para vacinação (diferentes vacinas e vários subgrupos de pessoas, saudáveis ou com outras patologias), obtêm-se resultados idênticos relativamente à seroconversão e seroproteção quando comparadas com a via convencional, com a vantagem de tal ser possível com doses menores. Por vezes surgem ainda outros em que a imunogenicidade é um pouco maior que na dose e via convencional.

Outro aspeto importante é o facto de com microagulhas a picada em si ser menos dolorosa que

quando se usa uma agulha de calibre maior ou convencional, daí que seja importante o seu diâmetro e o seu comprimento. No caso dos ensaios das microagulhas ocas, os dispositivos Micronjet usados têm características diferentes, nomeadamente no que ao comprimento das microagulhas diz respeito. A NanoPass começou por lançar um dispositivo com agulhas com 450 µm de comprimento que substituiu pelo de 650 µm de comprimento. A nível de perceção de dor e eficácia, ambos têm performances semelhantes. Por outro lado, a administração da preparação é mais dolorosa que pela via IM. Isto pode ter como condicionante vários fatores; primeiro, o que se administra é importante uma vez que determinados produtos provocam mais dor que outros, por outro a velocidade de injeção também influencia o score na escala VAS, por fim a própria anatomia da pele faz com que a proximidade dos recetores dolorosos nessa zona onde o produto é administrado provoque essa maior sensação dolorosa.

Quanto à administração, como visto anteriormente num estudo piloto realizado em farmácias, se o utente for bem treinado ou formado, é possível que ele próprio seja capaz de auto administrar os adesivos de microagulhas. Outro fator a reter é que o local onde é aplicado no corpo condiciona a farmacocinética, isto porque diferentes regiões do corpo diferem ligeiramente na anatomia das camadas da pele.

Neste momento são sem dúvida os dispositivos ocas aqueles em que o processo de desenvolvimento se encontra mais avançado. Por um lado, apenas é necessário desenvolver o dispositivo, e não formulações para que o fármaco incorpore o dispositivo, por outro, o processo de produção em larga escala torna-se mais simples, pois o método de produção do dispositivo em si é mais simples. Criar moldes para os adesivos que sejam reproduzíveis em qualidade e a utilização de determinados materiais que o devem compor para serem o mais inócuos possível não é assim tão simples. Sem dúvida que, num futuro próximo, os dispositivos tais como os Micronjet serão os grandes revolucionadores, não só na administração de vacinas, principalmente pelo facto de um leigo formado poder trabalhar com este dispositivo, mas também pelo fator dor e fobia, dado que esta solução parece ser vantajosa em relação à via convencional. Não nos podemos esquecer do fator custo, uma vez que na administração de vacinas, as doses podem ser menores para atingir os mesmos objetivos. Quiçá não se revolucionará também o mercado da colheita de fluídos biológicos para análise. Contudo, infelizmente, à data ainda não existem protocolos padronizados para administração, por exemplo, de vacinas por esta via, o que de certa forma é uma potencial área interessante de preconizar. Dado o estado de desenvolvimento e fase de estudos em que estes dispositivos se encontram, parece fulcral que os organismos que gerem os sistemas de saúde, comecem a apostar nesta via.

Já no que aos adesivos de microagulhas diz respeito, pela análise dos ensaios, verifica-se que o processo de *upscale* tem sido o principal travão dos dispositivos. Como referido, as variáveis que envolvem todo o processo de desenvolvimento condicionam a maneira de proliferação



destes. Apesar dos resultados promissores, quando analisados os ensaios, deixa antever boas perspectivas nomeadamente em dermatologia. Os adesivos de microagulhas revestidas deixam antever uma boa solução quando se procura administrar medicamentos em que se pretende que o seu início de ação seja rápido, tal como visto no ensaio da insulina e do zolmitriptano, pelo menos quando a dose terapêutica se obtém com doses na ordem dos micromolar ou poucos miligramas, como nos casos descritos.

Num cômputo geral, é possível verificar que desde 2014, o número de ensaios clínicos tem vindo a aumentar substancialmente, o que por si só é indicativo do quão promissor pode ser este novo tipo de abordagem terapêutica. Sendo que dentro deste tipo de dispositivos, o que tem sido mais explorado tem sido sem dúvida as ocas e as sólidas, ambas com distintas funções. As ocas na sua senda de poderem a vir substituir as agulhas hipodérmicas principalmente na administração de fármacos e vacinas e as sólidas enquanto pré-tratamento, visando a melhoria na absorção do fármaco após a sua aplicação. Por fim, o padrão de segurança e eficácia demonstrado, vai por certo cativar mais e mais investigadores a desenvolver este tipo de técnica.



# Capítulo II - Estágio em Farmácia

## Comunitária: Farmácia Sena

### 1. Introdução

As farmácias comunitárias são consideradas uma das principais portas de entrada do sistema nacional de saúde. Pela sua proximidade com a população e a sua acessibilidade, é capaz de prestar cuidados, sendo nestes locais o farmacêutico o único profissional capaz, de evitar deslocações desnecessárias a outros serviços de saúde perante transtornos de saúde menores, através da dispensa e aconselhamento sobre o uso correto de medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos de venda exclusiva em farmácia (91).

O papel do farmacêutico é cada vez mais proeminente e determinante na saúde pública. Deve contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis. É determinante também o seu papel na promoção do uso responsável do medicamento, em articulação com os restantes profissionais de saúde.

Neste relatório pretende-se caracterizar a farmácia, as atividades realizadas no decorrer do estágio, bem como as competências adquiridas contextualizadas com a legislação que rege esta atividade. Sendo sempre de salientar o papel do farmacêutico.

### 2. Organização da farmácia

#### 2.1 Horário de funcionamento

A Farmácia Sena, situada na Av. Dos Bombeiros Voluntários em Seia, segue o horário de funcionamento que é regulado em Portugal pelo Decreto-Lei nº 53/2007 (92), de 8 de Março. Funciona de 2ª a 6ª feira das 9 horas até às 20 horas e Sábados das 9 às 13 horas. Exceção quando se encontra de serviço, aí funcionará ininterruptamente desde a hora de abertura até a hora de fecho do dia seguinte, conforme o estabelecido por lei, em serviço de rotatividade conjuntamente com as restantes 4 farmácias da zona.

O meu estágio foi realizado durante o período de 10 de setembro até ao dia 18 de janeiro, sob orientação por parte do Dr. Nuno Augusto, diretor técnico da Farmácia Sena.

De referir ainda que esta farmácia está inscrita na Associação Nacional de Farmácias (ANF) e pertence ao grupo das Farmácias Portuguesas

## 2.2 Recursos Humanos

Parte fulcral do funcionamento de qualquer instituição, é necessário um grupo de profissionais que assegure a prestação de um serviço de qualidade e que trabalhe em colaboração, sempre sob a supervisão e orientação do diretor técnico.

A equipa na qual eu fui integrado nestes últimos meses é uma equipa dinâmica, com um forte espírito de colaboração e entreaajuda. Fui envolvido num ambiente salutar e de rigor onde se privilegia a proximidade e familiaridade com o utente, o que se traduz na confiança por parte destes na sua farmácia.

No que à composição diz respeito, a equipa é constituída por 3 técnicos de farmácia e 3 farmacêuticos, incluindo o diretor técnico e o farmacêutico adjunto. Todos se encontram corretamente identificados com a respetiva bata branca, pertencendo às Farmácias Portuguesas, e ainda por um cartão com a sua respetiva identificação e categoria profissional.

Durante este período de estágio, foi possível entender como as respetivas delegações de funções e responsabilidades se encontram distribuídas por cada colaborador e como devem ser realizadas. Todo este processo de delegação de funções e tarefas encontra-se inserido num programa de gestão que segue o método Kaizen, implementado nesta farmácia e que facilita a correta orientação e controlo.

Durante o período de estágio foi-me possível tomar conhecimento deste tipo de consultoria por parte da empresa Glintt em que me foi dado a conhecer este tipo de serviço, que disponibiliza esta metodologia e respetivos consultores que irá analisar parâmetros tais como a eficiência operacional, a parte de gestão financeira, recursos humanos e marketing, garantindo assim uma melhor gestão da farmácia na sua globalidade (93).

A Direção-Técnica é assegurada, inteira e exclusivamente pelo Farmacêutico Diretor-Técnico, Dr. Nuno Augusto, à qual compete, entre outras funções:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;

- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica (94).

Quando o DT, por indisponibilidade, não puder assumir a sua função, é substituído pelo farmacêutico adjunto.

## 2.3 Instalações e equipamentos

A Farmácia Sena, obviamente, cumpre os requisitos dispostos pela deliberação nº 1502/2014 (95), de 3 de julho e encontra-se de acordo com as normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (96). Relativamente ao espaço interior está enquadrada nas condições impostas pela legislação, nomeadamente no que respeita as áreas e respetivas divisões. Segundo a deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, as farmácias devem ter uma área total mínima de 95 m<sup>2</sup> e dispor, obrigatoriamente e separadamente, de uma sala de atendimento ao público (com pelo menos 50 m<sup>2</sup>), um armazém (com pelo menos 25 m<sup>2</sup>), um laboratório (com pelo menos 8 m<sup>2</sup>), instalações sanitárias (com pelo menos 5 m<sup>2</sup>) e gabinete de atendimento personalizado (no caso da farmácia Sena são dois), exclusivamente para a prestação de serviços de saúde (com pelo menos 7 m<sup>2</sup>) (95). Dispõe ainda de um gabinete de direção técnica.

### 2.3.1. Sala de atendimento

A sala de atendimento corresponde a uma sala espaçosa, bem iluminada e climatizada, de modo a proporcionar um ambiente confortável para os utentes e colaboradores. Existe também um dispositivo automático para pesagem e determinação da altura, calculando automaticamente o índice de massa corporal.

Esta sala é composta por diversos lineares de exposição, gôndolas para produtos sazonais, bem como expositores de chão e balcão, que permitem apresentar, de forma diferenciada, os vários tipos de produtos farmacêuticos disponíveis.

Nos lineares, localizados na parte detrás dos balcões de atendimento encontram-se vários Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), que estão visíveis, mas não diretamente acessíveis ao público, necessitando de um intermediário para que cheguem ao utente, tal como legislado pelo artigo n.º 153 do Decreto-Lei nº 176/2006, alterado pelo Decreto-lei nº 20/2013, de 14 de fevereiro e pelo ponto 2 do artigo 6º da Portaria nº827/2005. A grande maioria dos produtos em questão são expostos de acordo com a época do ano que mais se apropria a sua utilização. Tendo em conta o período de realização do estágio, os produtos expostos nesta secção correspondiam essencialmente a medicamentos utilizados em gripes e constipações, como pastilhas e xaropes para a tosse e dor de garganta e *sprays* nasais, para além de cremes anti-inflamatórios, alguns dispositivos médicos, entre outros. Não obstante aos produtos

sazonais existe também exposta medicação familiar como antipiréticos, analgésicos, entre outros.

Nas restantes secções de lineares encontram-se os produtos de higiene oral, dermofarmácia, cosmética, higiene corporal e capilar, suplementos alimentares, medidores automáticos, cosmética infantil, alimentação infantil, puericultura e medicamentos de uso veterinário (MUV).

Existem ainda produtos disponíveis na área de atendimento que não se encontram visíveis nem diretamente acessíveis ao público, pois situam-se dentro de gavetas por trás dos balcões de atendimento. Estes produtos apresentam esta localização, uma vez que possuem uma elevada rotação, permitindo assim um atendimento mais célere, aproveitando o tempo restante para fazer um melhor aconselhamento no que diz respeito ao produto dispensado.

Existem quatro postos de atendimento, onde se encontram todos os equipamentos necessários (computador, leitor de dados de cartão de cidadão, impressora de verso de receita e fatura, leitor ótico de código de barras e um terminal de multibanco). Os postos são dotados de espaço suficiente para o atendimento, bem como de espaçamento satisfatório entre eles que permita prestar um aconselhamento privado ao utente, podendo funcionar os quatro em simultâneo, o que contribui para a rapidez de atendimento da farmácia. Existe uma excelente distribuição do material informático, de modo a que não dificulte a visualização e comunicação do farmacêutico com o utente. Ao longo dos balcões existem pequenos expositores e panfletos de publicidade a produtos de venda livre.

### **2.3.2. Gabinete de atendimento personalizado**

Gabinetes localizados contiguamente à sala de atendimento. Dotados de vários aparelhos de medição automática para realização de testes de diagnóstico. É igualmente utilizado para a administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, consultas de nutrição, ou simplesmente para uma sessão de aconselhamento ou esclarecimento entre farmacêutico - utente.

### **2.3.3. Gabinete da direção técnica**

O gabinete do DT serve de suporte à realização de atividades administrativas e contabilísticas da farmácia. Serve ainda para resolver dúvidas decorrentes da prática farmacêutica, devido à existência de vários livros com informação relevante sobre medicamentos de uso humano e veterinário.

### **2.3.4. Armazém**

Este espaço destina-se à receção e armazenamento dos produtos farmacêuticos. Convenientemente iluminado, com proteção da luz solar direta, climatizado para que a

temperatura se mantenha abaixo dos 25°C e humidade inferior a 60%, sendo todos os valores de temperatura e humidade registados por um termo-higrómetro.

Toda a área está devidamente organizada em secções. Esta ainda subdividida por formas farmacêuticas. Área de comprimidos e cápsulas separados em medicamentos genéricos e de marca, organizados por ordem alfabética do princípio ativo e do nome comercial, respetivamente e ainda o armazenamento de psicotrópicos. Sendo sempre separadas as diferentes formas de libertação e dosagens, que se encontram dispostas de forma crescente. Existindo depois uma área de injetáveis, dispositivos de inalação, pós /granulados, ampolas, xaropes, pomadas/cremes.

O armazenamento especial de frio 2-8°C, com sistema de controlo e registo da temperatura. Existe ainda uma secção com dispositivos médicos (DM) e restantes produtos farmacêuticos.

Tendo em conta as características dos produtos e a otimização do espaço, estes encontram-se armazenados em gavetas deslizantes, organizadas em colunas, armários deslizantes, estantes ou no frigorífico.

Faz ainda parte do armazém uma área de receção e conferência de encomendas, a qual é constituída por um balcão, onde está disponível um computador equipado com um dispositivo de leitura ótica e uma impressora de etiquetas e outra de talões, permitindo, por conseguinte, efetuar a geração, receção e validação das encomendas e as devoluções. Nesta área existe um espaço reservado para os produtos encomendados pelos utentes, bem como um espaço para o arquivo das vendas, campanhas, notas de devolução e alguma literatura científica.

A restante área de armazenamento encontra-se noutra local da farmácia, onde se guarda o *stock* excedente que não se consegue armazenar no armazém principal ou no local em que estão expostos na área de atendimento ao público.

### **2.3.5. Laboratório**

O laboratório localiza-se em zona interdita ao público, possuindo boas condições de iluminação e ventilação, adequadas à manipulação e à conservação das matérias-primas. Faz parte da sua constituição mobiliário de fácil limpeza, correspondendo este a uma bancada com zona de lavagem, bem como armários para o armazenamento das matérias-primas e de todo o material, tal como está instituído no ponto II do anexo da Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho (97).

Os aparelhos de medida são controlados e calibrados periodicamente, para garantir a exatidão das medições efetuadas. Sendo que os controlos e calibrações dos aparelhos ficam registados na farmácia.

## **2.4. Elementos exteriores e de identificação**

A farmácia possui no exterior a cruz verde luminosa identificativa da farmácia bem como o nome da farmácia em caracteres luminosos de grande tamanho que permitem aos utentes identificar facilmente a sua localização. Na fachada exterior existe ainda uma placa com o nome da farmácia e do diretor técnico. Existem escalas de turnos afixadas na porta de entrada, encontra-se também visível o horário de funcionamento da mesma, bem como a identificação da existência de livro de reclamações, do sistema de videovigilância e a placa informativa da proibição de fumar dentro da farmácia.

Logo após à porta de entrada localiza-se o postigo de atendimento noturno e a respetiva campanha e o local do contentor Valormed.

A entrada da farmácia garante a acessibilidade a todas as pessoas. A sua fachada é constituída por duas montras envidraçadas, bastante espaçosas, identificadas com o símbolo das Farmácias Portuguesas, onde são colocadas publicidades, que são renovadas periodicamente, a produtos vendidos na farmácia, bem como os logotipos de algumas marcas comercializadas pela Farmácia Sena.

No que concerne ao equipamento disponível, para além do referido em cada uma das áreas mencionadas, esta farmácia está equipada informaticamente com o SIFARMA 2000, o sistema para controlo da temperatura e humidade, sistema de gravação de imagens e de faturação, tensiómetro manual, equipamento para a realização de testes bioquímicos, sistemas de leitura ótica e caixas registadoras.

## **3. Documentação Científica**

A Farmácia Sena possui para consulta imediata um conjunto de livros e documentos que podem servir de auxílio em decisões das várias atividades farmacêuticas, nomeadamente de forma mais patente no atendimento e na produção de medicamentos manipulados. Segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto artigo n.º 37 (95) a farmácia deve dispor obrigatoriamente nas suas instalações da Farmacopeia Portuguesa e do Prontuário Terapêutico. Para além destas publicações estão ainda disponíveis dois Formulários Galénicos Portugueses (FGP), o Índice Nacional Terapêutico, além de outras publicações de índole farmacológico e terapêutico que poderão servir de auxílio.

O estágio foi uma oportunidade de entender quais as fontes de informação em que nos podemos auxiliar no dia-a-dia da farmácia e como as devemos utilizar de forma a transmitir sempre informação válida.



## 4. Sistema Informático

Para que o sistema informático sirva as necessidades de uma farmácia comunitária, deve conseguir cumprir os requisitos de confidencialidade, uma vez que é essencial respeitar a privacidade dos utentes. Deve também ser de fácil utilização para que todos os colaboradores com formação adequada o consigam utilizar facilmente com baixos índices de erros, uma vez que se quer que seja uma forma de otimização e não uma barreira no trabalho diário da farmácia. Claro que existe sempre a necessidade de serem validados e auditados periodicamente de modo a verificar o desempenho adequado e a detetar eventuais erros de entrada, processamento, armazenamento e transmissão de informação.

A FM, possui como sistema informático o *SIFARMA 2000* para gerir o circuito de todos os produtos da farmácia e um *software* de controlo de temperaturas e humidades que é constituído por um termo- higrómetro *Rotronic®* e pelas 4 sondas que estão espalhadas pela farmácia nas áreas onde existem medicamentos ou matérias-primas. Dispõem ainda de um sistema de videovigilância através da gravação de imagem.

O sistema *SIFARMA 2000* é utilizado em todo o circuito do medicamento, uma vez que possui potencialidades para ser utilizado para a gestão de encomendas, de produtos e lotes de receituário bem como no atendimento. Encontra-se instalado nos vários computadores presentes na farmácia, para que seja facilmente acessível.

De entre as importantes funcionalidades deste sistema informático pode salientar-se à partida a criação, envio e posterior receção das encomendas. Na receção de encomendas o sistema auxilia na criação da ficha dos produtos, gestão de prazos de validade, atualização de preço de venda ao público (PVP), bem como na criação e impressão de códigos de barras, para produtos marcados pela farmácia. É também utilizado para devoluções e quebras de produtos, dispensa e registo de serviços farmacêuticos prestados.

Contudo, o atendimento não se resume a um processo de cedência sendo necessárias mais potencialidades do programa como a possibilidade de consulta de vendas. Esta necessidade prende-se principalmente com a grande diversidade de apresentações disponíveis para a mesma substância ativa (potenciadas pelos medicamentos genéricos) e, sentindo os utentes a necessidade de manter a sua medicação crónica sempre do mesmo laboratório, esta ferramenta torna-se imprescindível para satisfazer os seus pedidos. Contudo, esta não é a sua única utilidade sendo também necessária para anular ou editar vendas. Outras ferramentas, não menos importante de auxílio ao atendimento correspondem à possibilidade de pesquisa por nome comercial, Denominação Comum Internacional (DCI) ou grupo homogéneo, às informações científicas sobre os produtos (código Anatómico- Terapêutico - Químico (ATC), dosagens, formas farmacêuticas disponíveis, indicações, contraindicações, efeitos adversos, interações,

posologia, informação específica para o utente e/ou farmacêutico) e dicionário de pesquisa de produtos que não existem na farmácia.

O *SIFARMA 2000* permite ainda a Gestão de Utentes, com a possibilidade do seu registo com dados de contacto telefónico, morada, número de bilhete de identidade/ cartão de cidadão, planos de comparticipação, cartão das Farmácias Portuguesas e a possibilidade de associar ainda o acompanhamento farmacoterapêutico.

Posteriormente é também através do programa que se consegue realizar a faturação aos diversos organismos através das funcionalidades de Gestão de Lotes.

Todos os colaboradores da farmácia possuem um número de utilizador próprio que lhe permite aceder ao sistema informático. Esse código identifica inequivocamente todas as atividades realizadas por esse colaborador.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de lidar diariamente com o sistema informático o que me permitiu conhecer na prática todas as potencialidades acima descritas, familiarizando-me com o modo de operação de todas elas.

No que respeita ao sistema de registo de temperatura e humidade, tive também a possibilidade de verificar como funciona todo o processo de geração e análise dos gráficos.

## **5. Medicamentos e outros produtos de saúde**

A atividade farmacêutica está inteiramente dependente do conhecimento adquirido acerca dos medicamentos e produtos existentes na farmácia. Assim, desde o início do estágio fui tendo como tarefa a de arrumar os medicamentos e produtos de saúde nos respetivos locais designados para cada um. Primeiro para me inteirar com a sua localização e, segundo, conhecer o produto e realizar alguma pesquisa mais aprofundada naqueles que suscitariam mais dúvidas para realizar um melhor aconselhamento, estando incluídos:

- Medicamentos em geral
- Medicamentos genéricos
- Psicotrópicos e estupefacientes
- Preparações oficinais e magistrais
- Medicamentos e produtos homeopáticos
- Produtos fitoterapêuticos
- Produtos para alimentação especial e dietéticos

- Produtos cosméticos e higiene corporal
- Dispositivos médicos
- Medicamentos e produtos de uso veterinário

Durante o estágio, o meu orientador foi dando como tarefa estudar alguns dos produtos pertencentes ao mesmo grupo e à posteriori debater acerca dos mesmos.

## 6. Aprovisionamento e Armazenamento

Cada vez mais, a etapa de aprovisionamento e gestão de stocks exige uma importância particular, pelo contributo positivo dado ao bom funcionamento e organização de uma farmácia. É necessário existir um equilíbrio entre a quantidade de produtos necessários para satisfazer as necessidades dos utentes, incluindo as variantes impostas pela sazonalidade e, a capacidade económica e o uso racional do espaço disponível. Após conhecer a equipa, o espaço e os equipamentos da farmácia, fui participando primeiro de forma passiva e depois de forma ativa na receção das encomendas.

### 6.1. Encomendas e critérios de seleção de um fornecedor

O processo de seleção dos fornecedores é baseado em critérios que permitam à farmácia obter os produtos em melhores condições e com maior brevidade, nomeadamente: o número de entregas diárias, a disponibilidade dos produtos, a proximidade, as condições de bonificação ou desconto e as facilidades de pagamento. A farmácia Sena trabalha essencialmente com três fornecedores: a Alliance Healthcare (como principal fornecedor), a Empifarma e a Plural. Cada um dos fornecedores tem diferentes horários para a entrega dos produtos encomendados.

Genericamente, as encomendas aos armazenistas são divididas em: diárias, instantâneas (via online ou por telefone) e as diretas ao laboratório. Aquando da introdução de um produto no sistema, é estabelecido um stock máximo e mínimo, mediante o consumo médio, a sazonalidade do produto e o histórico de compras. Cada produto tem uma ficha associada, e quando um produto é introduzido pela primeira vez no *SIFARMA 2000*, é criada a ficha do produto, onde são definidos para além dos stocks máximos e mínimos, o seu fornecedor habitual, o PVP, lote, validade e margem. Quando um produto atinge o stock mínimo, o Sifarma 2000 gera um ponto de encomenda automaticamente, com um número suficiente de produtos capazes de atingir o stock máximo, a que se dá o nome de encomenda diária. Assim, todos os dias é gerado um conjunto de produtos abaixo do stock mínimo, que consiste numa proposta da encomenda diária, que após validação por parte do Diretor-Técnico, é comunicada via sistema ao fornecedor escolhido. As encomendas instantâneas resultam da necessidade de um determinado

produto específico para um utente e não estar prevista a sua chegada na próxima encomenda. Por norma, as encomendas instantâneas são realizadas pelo farmacêutico ou técnico de farmácia ao balcão, por intermédio do Sifarma 2000, mas quando o sistema não emite a certeza da sua chegada, é necessário realizar a encomenda por telefone. Neste último caso, a encomenda tem de ser criada manualmente, inserindo o produto, o fornecedor e a quantidade a encomendar. Para além das encomendas diárias e instantâneas, podem ser efetuadas encomendas diretamente ao laboratório ou fabricante, estando incluídos os produtos de venda sazonal, dermocosmética e ortopedia, que por norma beneficiam a farmácia nas condições de aquisição, pela grande quantidade de produtos encomendada.

Durante o estágio tive contacto com a criação de encomendas diárias, com base na proposta do Sifarma 2000, sendo auxiliado sempre pelo Diretor-Técnico. Relativamente, às encomendas instantâneas, na prática do atendimento ao público, sempre que necessário realizava encomendas instantâneas. Também fui tendo contacto com as encomendas diretamente ao fornecedor, nomeadamente para produtos ortopédicos.

Aquando dos produtos esgotados e/ou temporariamente indisponível, todos os dias de manhã, contactamos os armazenistas via telefónica e tenta-se confirmar em que situação estes se encontram. Por vezes acontece que via Sifarma 2000 o produto aparece como esgotado ou indisponível, mas via contacto telefónico com o armazenista, consegue-se verificar que por vezes este estar disponível. Durante o meu estágio esta situação aconteceu algumas vezes.

No decorrer do estágio compreendi que alguns dos critérios normalmente utilizados para a seleção dos fornecedores, sendo estes o número de entregas diárias, a segurança, a qualidade do armazenamento e transporte dos produtos, a rapidez e eficácia nas entregas, as bonificações de produtos, os descontos financeiros, as condições de pagamento.

Os produtos mais urgentes são encomendados aos armazenistas que têm duas entregas diárias previstas, disponibilidade do produto e naquele que oferecem melhor condição financeira. Os artigos adquiridos através destas encomendas são bastante diversificados e normalmente em pequenas quantidades.

A encomenda direta aos laboratórios é realizada, habitualmente, junto do delegado comercial, que se desloca à farmácia. Estas encomendas são efetuadas para produtos com sazonalidade, dispositivos ortopédicos, suplementos alimentares, produtos de puericultura, produtos de cosmética e dermofarmácia e com alguns laboratórios de medicamentos genéricos que apresentam vendas mais significativas na farmácia.

## 6.2. Critérios de aquisição de medicamentos e produtos de saúde

A farmácia apresenta um *stock* de um produto que está disponível para ser cedido aos utentes, e estes *stocks* devem ser criados de acordo com as necessidades específicas de cada farmácia. No caso dos medicamento, as farmácias devem possuir em *stock*, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo, com base no direito do utente em adquirir o medicamento de menor preço (98).

Produtos com mais rotação possuem um *stock* máximo mais elevado relativamente aqueles produtos com menor número de vendas. Sempre que haja uma venda de um qualquer produto, o seu *stock* é atualizado e sempre que o *stock* fique abaixo do mínimo definido, este passa a fazer parte da proposta de encomenda gerada automaticamente, a encomenda diária. Vai resultar de todo os produtos vendidos e dispensados, que saíram de *stock* havendo necessidade de serem repostos.

Em qualquer um dos casos elucidados anteriormente a proposta de encomenda depois de gerada, necessita de ser aprovada e enviada ao fornecedor. A aprovação da encomenda é facilitada pela visualização no ecrã da encomenda do *stock* atual na farmácia, média de vendas, preço e pela possibilidade de consulta da ficha do produto. Estas informações podem levar à alteração de alguma das quantidades a pedir, acrescentando e excluindo medicamentos ou produtos de saúde cuja quantidade sugerida não se encontra de acordo com o desejado. Pode também ser necessário transferir produtos de um fornecedor para outro que possibilite melhores condições de aquisição. Depois de aprovada a proposta de encomenda é emitida uma listagem dos produtos a encomendar que é transmitida eletronicamente ao fornecedor.

É parte fulcral na gestão de uma farmácia entender a dinâmica de criação de *stocks* para os produtos, bem como a gestão das encomendas. Produtos com pouca saída e muito *stock*, pode significar muita aplicação monetária empatada, e produtos com pouco *stock* podem levar a que o utente procure outra farmácia com disponibilidade imediata.

## 6.3. Receção e verificação das encomendas

A receção e verificação das encomendas é um processo bastante importante, pois influencia diretamente a correta gestão dos *stocks*. Portanto, quando a encomenda é rececionada, verifica-se se vem acompanhada pela respetiva fatura (original e duplicado), sendo que o original é guardado numa prateleira própria e posteriormente conferido no final do mês e enviado para a contabilidade e o duplicado fica de apoio à receção e verificação das encomendas. Caso se trate de uma encomenda diária ou instantânea realizada online, efetua-se a receção da mesma no módulo “receção de encomendas” do programa Sifarma 2000, pela introdução do número da fatura e do valor total da encomenda no sistema informático. De

seguida, efetua-se a leitura ótica dos produtos, à medida que se confere qualitativa e quantitativamente, atendendo ao estado de conservação do produto, ao prazo de validade (sendo registado a data mais curta), ao preço de faturação, ao preço de venda ao público (PVP) e à quantidade recebida. Por sua vez, no caso da encomenda ser realizada por telefone, ou se por acaso a fatura que a acompanha não trouxer o número de encomenda associado, primeiro é preciso criá-la manualmente no módulo “Gestão de Encomendas”. De seguida tem que se aprovar a encomenda criada e a sua receção faz-se da mesma forma que a descrita anteriormente. No decorrer deste processo, sempre que o PVP não corresponda ao último marcado pela aplicação informática, torna-se imperativo a sua atualização, salvaguardando os casos em que existe stock do produto, que ao invés da atualização informática, o produto é fica com uma notação de que o PVP é diferente do que atualmente existe em *stock*.

Nos produtos que não têm PVP estabelecido e o PIC não vem descrito, é necessário calcular o PVP, que depende do IVA a que o produto é sujeito (6% ou 23%) e da margem de lucro estabelecida pela farmácia para cada produto, para posterior etiquetagem. Perante toda esta verificação, o valor monetário total da encomenda exibido no sistema informático, bem como o número de unidades rececionadas deverão ser concordantes com o debitado na fatura.

No que concerne aos psicotrópicos, estupefacientes (MEP) e benzodiazepinas, aquando da sua receção, estes ficam com número associado, que tradicionalmente corresponde ao número da fatura. Mais tarde, no final do mês é enviada para a farmácia uma lista com todos estes medicamentos para serem confirmados, validados, carimbados e assinados, e posteriormente reenviados ao fornecedor. Tal lista é assinada pelo diretor técnico ou pelo farmacêutico adjunto.

Quando algum dos produtos tem reserva associada, existe um local específico onde este é colocado, até ser conferida e validada a reserva. As reservas pagas e feitas via Sifarma acompanham com um talão respetivo, em que um duplicado fica com o cliente e outro com a farmácia. Após validada, a reserva é colocada por ordem alfabética com o respetivo talão identificativo do utente e produtos, para facilitar a sua procura quando o utente vier levantar a mesma. A saída do/s produto/s é feita via leitura do código do talão de reserva.

Por fim, antes de terminar, os produtos em falta são transferidos para o fornecedor previamente estabelecido e é realizada uma comunicação ao INFARMED destes mesmos produtos que se encontram em falta. Só depois desta fase termina o processo de receção da encomenda.

Durante o primeiro mês e meio de estágio foi esta a minha principal função, que na minha ótica é de extrema importância dado que um erro nesta fase pode condicionar todo um normal funcionamento a nível de gestão. O saber escolher o fornecedor e com melhor condição, o saber gerir stocks, perceber os PVP's, quando e o que encomendar.

#### **6.4. Reclamações e Devoluções**

Existem determinadas situações em que se torna necessário realizar uma devolução ao fornecedor, nomeadamente: quando um produto apresenta um prazo de validade curto; se na receção se constata que a embalagem está danificada; o INFARMED emite circulares para a retirada do produto/lote do mercado; o preço de faturação do produto é díspar do PVP ou ainda, existe o envio de produtos não encomendados ou produtos defeituosos. Aconteceu durante o estágio ter que ser proceder à devolução de uma embalagem de um produto derivado a um defeito do comprimido. O comprimido refere-se a um suplemento alimentar e que possivelmente captou humidade no processo de transporte ou armazenamento à posteriori, já após todo o circuito de fabricação [ver Anexo 1]. Curiosamente tal só aconteceu em duas das 4 carteiras dos blisters. Nestes casos, é gerada uma nota de devolução ao fornecedor, com recurso ao Sifarma 2000, especificando o produto que se pretende devolver, o motivo da devolução e o número do documento de origem, que é impressa em triplicado, carimbada e assinada pelo operador que realiza a devolução. Esta nota de devolução acompanha o transporte do produto a ser devolvido, sendo que a Alliance exige que o documento vá em triplicado, enquanto a Empifarma exige duplicado.

Após análise por parte dos fornecedores, as devoluções podem ser aceites, sendo devolvido o valor do produto na forma de uma nota de crédito ou substituído por um novo produto, ou então são rejeitadas, constituindo uma quebra para o stock da farmácia. Quando existe uma nota de crédito, esta posteriormente é enviada pelo armazenista e tem que ser validada e regularizada. No decorrer do estágio, realizei diversas devoluções, essencialmente porque os produtos se encontravam danificados aquando da receção, o seu prazo de validade estava a expirar e também pela retirada de lotes do mercado, caso de alguns produtos da marca Barral.

#### **6.5. Armazenamento**

Quando está a ser feita a receção da encomenda, os medicamentos e produtos farmacêuticos são dispostos na bancada, de forma organizada (criada pela metodologia Kaizen), em que aqueles produtos que tenham stock de 1 tenham um local específico, os de stock=0 outro e os com superior a 1 outro, para posteriormente serem armazenados nos locais anteriormente descritos. Esta distribuição facilita a posterior armazenagem. Dá-se preferência aos produtos de frio, que pelas suas necessidades de conservação, são os primeiros a ser armazenados. Os restantes medicamentos são armazenados de acordo com os critérios expostos no ponto 2.3.4., seguindo o princípio FEFO, ou seja, os medicamentos são dispostos de forma a que os primeiros a sair correspondam aqueles que têm o prazo de validade mais curto, e encontram-se na parte externa da respetiva gaveta, se estes estiverem armazenados na vertical, ou então na parte

superior se estiverem dispostos por camada. Além disso existe um procedimento próprio, para os produtos cuja validade expire no próprio ano em que é colocado um elástico a envolve-lo e uma respetiva etiqueta com o mês da validade, para alertar a equipa da farmácia.

No armazenamento, as condições de temperatura e humidade necessitam de ser estritamente monitorizadas, para garantir que a estabilidade dos produtos é mantida. Assim, a farmácia Sena possui termohigrómetros que permitem visualizar informaticamente as variações de temperatura e humidade.

## **6.6. Controlo do Stock e Gestão dos prazos de validade**

Como referido atrás, a etapa de aprovisionamento é possivelmente uma das mais importantes, pois se bem efetuada advém também uma rigorosa gestão e controlo adequado dos produtos em stock, nomeadamente no que se refere aos prazos de validade e controlo de stocks.

Assim, um dos membros da equipa, tem como tarefa definida, emitir uma listagem contendo os produtos cuja data de validade expira nos 3 meses seguintes. Essa lista é emitida todos os meses. A partir daqui, é realizada uma contagem física destes produtos, verificado o seu prazo de validade, sendo que caso esta data se confirme, os produtos são retirados do local de armazenamento e colocados num local específico que a farmácia criou para o efeito, para serem devolvidos ao seu fornecedor, na forma de uma nota de devolução. Por fim, procede-se à atualização da data de validade, colocando a data mais curta dos produtos existentes no local de armazenamento.

Durante o meu período de estágio fui tendo como tarefa fazer algumas contagens físicas de algumas categorias de produtos. Fui criando listas de produtos, com base na sua categoria ATC e posteriormente a sua contagem e atualização de stock no caso daqueles que se encontravam diferentes do programa Sifarma.

## **7. Atendimento**

Após cerca de um mês e meio, fui acompanhando de forma passiva alguns atendimentos realizados pelos colegas. Foi importante, pois permitiu-me observar e assimilar algumas técnicas de abordagem praticadas pelos farmacêuticos, de forma a ficar atento para os erros mais comuns e para a forma como abordar o utente. Depois de cerca de uma semana, comecei a realizar os atendimentos na presença de um farmacêutico, recebendo e aceitando as recomendações e dicas que me eram dadas. É importante lidar e saber comunicar, com os diversos tipos de utentes que nos aparecem e saber adaptar o discurso a quem nos aparece à



frente e importante reconhecer o que os leva à farmácia e providenciar o melhor aconselhamento. Posteriormente, com a devida autonomia passei a realizar atendimentos ao balcão sozinho.

### **7.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

O objetivo do exercício da atividade enquanto farmacêutico é a centralização na pessoa do doente. A saúde e o bem-estar do utente deve estar em primeiro plano, devendo estes sobrepor-se à frente dos interesses pessoais ou comerciais, e promover um tratamento de qualidade, eficácia e segurança. Tal como o código deontológico nos diz, “o farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes” (99).

Embora exista sempre uma vertente económica associada ao facto de que uma farmácia é também uma empresa. Empresa essa que necessita sobreviver, e para isso precisa faturar, não se pode esquecer que o ponto de referência e a prioridade será sempre o doente. Nesse sentido, o farmacêutico deve centrar as suas capacidades na forma na ligação interpessoal com o doente. Deve adotar uma postura e uma linguagem que lhe permita adaptar com o nível socioeconómico do utente, de modo a que este perceba de forma clara e simples a informação que lhe é transmitida. Uma vez que o farmacêutico é o elo de ligação entre o prescritor e o utente, aliado às dúvidas constantes que este último apresenta, é fulcral tomar medidas para assegurar e promover o uso correto e seguro do medicamento.

O farmacêutico deve ser capaz de criar um vínculo com o utente, que lhe permita adquirir uma maior confiança por parte deste, isto vai contribuir para que a informação transmitida seja mais facilmente aceite e cumprida.

Toda esta prestação de cuidados com o doente, é imperativo que se respeite também o dever do sigilo profissional que também se encontra contemplado no código deontológico. O utente deve sentir e saber que a sua Farmácia é de confiança e que os profissionais que o assistem permitem esse depósito de confiança.

Felizmente durante o estágio fui capaz de acompanhar doentes de todas as faixas sociais e económicas e perceber o quão fundamental é adaptar a linguagem e postura perante a transmissão de informação ou aconselhamento.

### **7.2. Farmacovigilância**

A farmacovigilância é uma atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos. Dado que

do uso dos medicamentos está a possibilidade de ocorrência de eventos adversos, enquanto profissionais de saúde, os farmacêuticos têm de estar vigilantes, principalmente por estarem mais acessíveis a toda a população (100).

O Sistema Nacional de Farmacovigilância, fundado em 1992, conta atualmente com sete Unidades Regionais de Farmacovigilância, as quais garantem a correta recolha, processamento e avaliação das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos e promovem a divulgação do sistema junto dos profissionais de saúde, coordenada pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. Para além dos profissionais, qualquer pessoa pode notificar um evento adverso, através do preenchimento do formulário online presente no site do Infarmed (101,102).

### **7.3. VALORMED**

Criada em 1999, consiste numa sociedade sem fins lucrativos que se responsabiliza por uma correta gestão dos medicamentos fora de uso e fora de validade, bem como as embalagens vazias. O seu principal propósito passa pela consciencialização dos utentes e profissionais de saúde relativamente à necessidade de implementar um sistema capaz de realizar um tratamento correto e seguro dos resíduos dos medicamentos (103).

O farmacêutico detém a responsabilidade de incentivar os utentes quanto à importância desta prática e colocar ao seu dispor o contentor para o efeito. Como já referido, a Farmácia Sena tem um contentor ao dispor dos utentes logo à entrada da mesma, facilmente identificável com as cores e logotipos características.

### **7.4. Dispensa de medicamentos**

A dispensa de medicamentos é definida, segundo o manual de boas práticas farmacêuticas, como o ato profissional em que o farmacêutico cede medicamentos ao utente, mediante apresentação de receita médica ou em regime de automedicação, fornecendo toda a informação indispensável para o uso correto dos medicamentos (96). O ato da dispensa é composto por várias etapas, sendo proposto pelo manual, o seguimento do seguinte processo:

- 1 - Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade;
- 2 - Avaliação farmacoterapêutica da prescrição, indicação/automedicação pelo farmacêutico;
- 3 - Intervenção para resolver eventual problema relacionado com o medicamento (PRM) identificado;
- 4 - Entrega do medicamento/produto prescrito, indicado ou em automedicação;
- 5 - Informações clínicas para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita de modo a retirar o máximo benefício do tratamento;
- 6 - Revisão do processo de uso da medicação;

7 - Oferta de outros serviços farmacêuticos;

8 - Documentação da atividade profissional.

#### **7.4.1. Dispensa de medicamentos com receita médica**

De acordo com a legislação em vigor (98), estão sujeitos a dispensa mediante apresentação da receita médica, os medicamentos que:

- a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- b) Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- c) Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cujas atividades ou reações adversas sejam indispensáveis aprofundar;
- d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica.

Para o efeito, a dispensa pode realizar-se mediante uma prescrição eletrónica ou manuscrita, sendo que esta última só deverá realizar-se nos seguintes casos: falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas/mês (104). No meu decorrer do estágio já eram poucos os casos em que surgem as prescrições manuais, principalmente oriundos de médicos dentistas.

As receitas podem apresentar uma validade de 30 dias ou 6 meses, sendo esta última característica das receitas renováveis, que são compostas por três vias e se adequam a situações crónicas em que se justifica o tratamento continuado (96,98,105,106).

A prescrição de um medicamento deverá ser, sempre que possível, efetuada por via eletrónica e por denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, excetuando os seguintes casos contemplados na lei (104,105):

- Medicamento de marca sem similar ou que não disponha de medicamento genérico similar participado;

- Justificação técnica do prescriptor:

Alínea a)- Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito (constando na receita a “Exceção a) do n.º 3 do art. 6º”). Esta exceção é válida para os medicamentos incluídos na lista predefinida pelo INFARMED, portanto, caso o medicamento faça parte da mesma, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta na receita, mas se não fizer parte da lista, a dispensa deve ser feita de acordo com a DCI.

Alínea b)- Reação adversa prévia (constando na receita a “Exceção b) do n.º 3 do art. 6º”). Perante esta exceção, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento mencionado na receita.

Alínea c)- Continuidade de tratamento superior a 28 dias (constando na receita a “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias”). Perante esta prescrição, o farmacêutico apenas pode dispensar outro medicamento similar ao prescrito desde que seja de preço inferior.

Assim, no momento da receção da receita eletrónica, o farmacêutico deve verificar a existências dos seguintes elementos, necessários para a validação da prescrição (104,105):

- Número da receita;
- Identificação do médico prescriptor;
- Dados do utente, nomeadamente, o nome e número de utente do Sistema Nacional de Saúde (SNS), número de beneficiário da entidade financeira responsável (subsistema de saúde, doenças profissionais, migrante) e regime especial de comparticipação (quando consta a letra R aplica-se aos utentes pensionistas e a letra O aos utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação), se aplicável;
- Identificação do medicamento (DCI, dosagem, forma farmacêutica, número de unidades e Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). Quando alguma das exceções anteriormente mencionadas for aplicável, a prescrição pode ser feita por nome comercial;
- Posologia e Duração do Tratamento (não sendo um elemento eliminatório);
- Menção das comparticipações especiais, quando aplicável.
- Número de embalagens, sendo que apenas podem ser prescritos quatro medicamentos distintos num total de quatro embalagens por receita e, por cada medicamento, até ao máximo de duas embalagens, salvaguardando o caso de medicamentos prescritos sob a forma unitária (podem ser prescritas quatro embalagens iguais);
- Data da prescrição (a receita tem de estar dentro da validade, que de acordo com o tipo de prescrição pode ser 30 dias ou 6 meses);
- Assinatura do médico prescriptor.

Relativamente à prescrição manual, o processo de validação é semelhante, com a adição de: na identificação do médico prescriptor, torna-se imprescindível a respetiva vinheta, bem como do local de prescrição (excecтуando a prescrição em consultórios) e, caso a prescrição se destine a um utente pensionista abrangido pelo regime especial, deverá ser aposta a vinheta verde no local de prescrição; menção da exceção que motivou a prescrição manual; o prazo de validade máximo é de 30 dias e a receita não pode estar rasurada ou com caligrafias diferentes.

No ato da dispensa, o farmacêutico deve informar o utente da existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito comparticipados, referindo o mais barato que a farmácia possui. Quando não existe genérico, deve informar o utente sobre o medicamento

comercializado mais barato, similar ao prescrito, de forma a possibilitar ao utente o seu direito de opção (105).

Segue-se então o processamento informático da receita, que é feito com recurso ao Sifarma 2000. Uma vez realizada a análise farmacoterapêutica da prescrição e escolha dos medicamentos, recorre-se à área de armazenamento para a escolha das embalagens selecionadas. Inicia-se a leitura ótica dos códigos de barras dos medicamentos, seguindo-se a automática atribuição do regime de comparticipação ou portaria especificada, indicadas na receita, ou de forma manual nas receitas manuais, prosseguindo para a verificação final dos produtos dispensados. Deve esclarecer o utente relativamente ao modo de tomar, às indicações terapêuticas, à duração do tratamento, a possíveis interações e aos cuidados a ter com a medicação, quer por via oral como escrita. Estas medidas adotadas têm como propósito que o utente retire o máximo benefício da medicação e os erros que possam pôr em risco a saúde da pessoa sejam minimizados (96,105). O processo termina com a impressão no verso da receita no caso das receitas manuais, que é dado ao utente para assinar, concordando com descrito. Quando este ciclo fica concluído as receitas são recolhidas, carimbadas, datadas e assinadas, para serem enviadas à entidade responsável pela comparticipação. Nas receitas eletrónicas, o doente leva consigo o original da receita. Por fim, é feita a impressão da fatura com o nome e contribuinte do utente.

#### **7.4.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial**

Estão sujeitos a receita médica especial os medicamentos que preencham uma das seguintes condições (98):

- a) Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- b) Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- c) Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.

Relativamente, aos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), estão incluídos neste grupo as substâncias que se encontram regulamentadas por lei e descritas no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, regulamentado por Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente e durante a sua dispensa, deve proceder-se do mesmo modo que até então, contudo, o sistema informático solicita o preenchimento obrigatório dos seguintes campos adicionais [Normas dispensa, Decreto]:

- Médico Prescritor;
- Número da receita médica;

- Nome do utente a quem se destina o medicamento e a respetiva morada;
- Nome do adquirente do medicamento, morada, número de bilhete de identidade/cartão de cidadão, data de validade deste último e idade.

Aquando do término do atendimento, são emitidos dois talões referentes à venda dos psicotrópicos. Estes documentos ficam arquivados na farmácia durante um período mínimo de três anos. Mediante a peculiaridade destes medicamentos e para fazer um controlo da sua dispensa, a farmácia tem de enviar ao INFARMED, a listagem de todas as receitas dispensadas da qual constem os dados do adquirente e, no caso das receitas manuais, a cópia das mesmas (105).

### **7.5. Automedicação e Indicação Terapêutica**

Automedicação é a utilização de MNSRM por iniciativa do utente que pode e deve contar com o aconselhamento farmacêutico, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade. O farmacêutico tem a função de orientar a utilização do MNSRM, uma vez que deve sempre promover o uso seguro e racional dos medicamentos (96).

Deste modo, o farmacêutico deve recolher a informação necessária junto do utente, questionando acerca dos sintomas, a duração dos mesmos, qual a medicação feita anteriormente, se possui alguma patologia concomitante e a respetiva medicação e enquadrá-lo no respetivo grupo populacional (como idosos, grávidas, crianças, doentes crónicos), para avaliar corretamente o problema de saúde e tomar a atitude correta. É importante também, que quando este constante que se trata de um problema de saúde maior, encaminhe o doente para o médico, mesmo que isso signifique não dispensar nada da farmácia.

A automedicação pode traduzir-se em benefícios quer para o indivíduo, quer para a sociedade. Ao ocasionar a resolução de problemas de saúde menores de forma mais rápida e com menor dispêndio de recursos financeiros, uma vez que evita o tempo de espera da consulta médica e os respetivos encargos.

Na dispensa de medicamentos em indicação farmacêutica, o farmacêutico detém a responsabilidade de selecionar um MNSRM ou aconselhar um tratamento não farmacológico, com o intuito de aliviar ou resolver um problema de saúde, de carácter não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente. As situações passíveis de automedicação encontram-se descritas no anexo do Despacho nº17690/2007, de 23 de Julho (107).

Existem disponíveis para consultar via Sifarma vários protocolos e guias, com o objetivo de auxiliar a atuação do farmacêutico em situações de automedicação. Fui tendo contacto com

muitos desses protocolos durante o meu período de estágio, nomeadamente com aqueles que diziam respeito a patologias sazonais, nomeadamente constipações, gripes, laringite, faringite.

As situações mais comuns diziam respeito essencialmente a casos como os referidos anteriormente. Tive também a oportunidade de aconselhar afeções cutâneas (herpes labial, calosidades, frieiras), sintomas gastrointestinais (como pirose, enfartamento e diarreias), dores musculares, articulares, situações de tosse seca e com expetoração. Quando sucediam tais casos, tentei sempre explicar ao utente a correta posologia, o modo de administração, precauções de utilização, contraindicações, interações, possíveis efeitos adversos.

## **7.6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

Para além dos medicamentos, na farmácia Sena também existem outros produtos de saúde, que exigem do farmacêutico um conhecimento ainda mais alargado, para que realize um bom aconselhamento, nomeadamente aqueles que descritos de seguida.

### **7.6.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

De acordo com o Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro, que regula este tipo de produtos, um produto cosmético é definido como “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”.

Na farmácia Sena, estes produtos ocupam a maior parte da zona de atendimento, sendo dispostos nas seguintes categorias: higiene íntima, puericultura, dermocosmética, higiene capilar. Destas categorias, a dermocosmética ocupa a área maior, pois existe uma grande heterogeneidade de produtos, de diversas marcas. Portanto, dada a tamanha diversidade, aliada às necessidades bem definidas impostas pelos utentes e a facilidade de acesso a estes produtos fora da farmácia, é importante que o farmacêutico esteja familiarizado e conheça os produtos e se sinta à vontade com estes, de cada uma das marcas para um correto aconselhamento.

É uma área extensa e que requer uma atualização constante em relação aos produtos. Foi-me possível acompanhar algumas formações por parte de alguns delegados das marcas, por forma a conhecer o produto e saber aconselhar o mesmo.

Relativamente ao aconselhamento nesta área, os principais produtos que dispensei diziam respeito a cremes faciais, batons e cremes labiais, cremes para pele atópica, cremes hidratantes, cremes cicatrizantes, champôs.

### **7.6.2. Produtos para alimentação especial e dietética**

Segundo o Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, podemos definir os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial como “os géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação e que correspondem a esse objetivo”. Enquanto que um alimento dietético é definido, pelo Decreto-Lei nº 216/2008 de 11 de novembro como “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando -se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos”.

Estes produtos de alimentação especial têm por objetivo suplementar as necessidades nutricionais de pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontrem perturbados; lactantes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde e para determinadas situações especiais, que requerem um complemento nutritivo (108).

De modo particular, nesta categoria podemos incluir os leites infantis, que exibem alguma variabilidade de acordo com as necessidades dos bebés, existindo da farmácia Sena os seguintes:

- Leites para latentes, adequados para satisfazer as necessidades nutricionais nos primeiros meses de vida do bebé;
- Leites de transição, que constitui um complemento lácteo da alimentação do bebé após os 6 meses;
- Fórmulas especiais, por forma a dar resposta a necessidades específicas, como a prematuridade, alergias e intolerâncias.

Também existem gamas de determinados produtos destinados a corrigir certas funções, como anti-regurgitantes, anti-obstipantes, anti-diarreicos, anti-cólicas e hipoalérgicos. Na fase de transição para a alimentação sólida, as farinhas (lácteas e não lácteas).



### **7.6.3. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos)**

Os produtos fitoterapêuticos dizem respeito a qualquer preparação à base de plantas com a finalidade de ser utilizado pelos seus efeitos terapêuticos, como consta no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (98).

Estes produtos destinam-se essencialmente ao tratamento de perturbações gastrointestinais, redução da pressão arterial, controlo de estados de ansiedade, auxiliar na memória e concentração, problemas urinários e emagrecimento. Nesse sentido, durante o estágio dispensei várias vezes alguns destes produtos.

Por sua vez, os suplementos alimentares, à luz do Decreto-lei n.º 136/2003 de 28 de junho, são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”. Na farmácia Sena são vários os suplementos alimentares existentes, essencialmente utilizados para redução dos níveis de colesterol, melhoria da memória e do cansaço físico e intelectual e emagrecimento.

### **7.6.4. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)**

Os medicamentos de uso veterinário são legislados pelo Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho, que os define como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.

Durante o meu período de estágio, os medicamentos de uso veterinário mais regularmente dispensados foram sem dúvida os desparasitantes externos, e internos. Assim, na sua dispensa tinha em consideração o animal em causa e o respetivo peso, transmitindo o modo de utilização aos utentes requerentes. Contudo, também existia alguma procura de pílulas anticoncepcionais principalmente para gatos. Também tive contacto com produtos como a Mastidina, para a mastite em caprinos e ovinos.

### **7.6.5. Dispositivos médicos**

Os dispositivos médicos são regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, que os define como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção”.

A farmácia Sena dispõe uma grande variedade de dispositivos médicos, desde produtos ortopédicos, material de penso e desinfeção das feridas, dispositivos destinados à higiene oral, termómetros, medidores da glicemia e pressão arterial, testes de gravidez e meias de compressão. Durante o estágio tive oportunidade de contactar com qualquer um desses produtos e efetuar o aconselhamento e a venda de todos eles qualquer uma dessas classes enumeradas.

## **8. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia**

As farmácias apresentam cada vez mais atividades que visam essencialmente a promoção da saúde e o bem-estar da população. Nesse sentido, a farmácia Sena coloca ao dispor dos seus utentes serviços como a medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos (peso, altura e IMC, pressão arterial, glicemia, triglicéridos, colesterol total e ritmo cardíaco), consulta de nutrição e administração de injetáveis e vacinas que permitem monitorizar o estado de saúde do doente e a efetividade da medicação que está a fazer.

Por norma estes serviços são realizados nos Gabinetes de Apoio Personalizados destinados para o efeito, à exceção da medição dos parâmetros antropométricos, na balança eletrónica, que são realizados de forma autónoma pelo utente, na zona de atendimento.

### **8.1. Glicemia**

A medição da glicemia capilar é o método de eleição para controlar o estado de saúde de um utente diabético e também para identificar precocemente os utentes pré-diabéticos.

Para o efeito, o utente dirige-se à farmácia, sendo encaminhado para o gabinete de apoio personalizado, onde é recolhida a amostra de sangue capilar a partir de uma picada lateral de um dos dedos. De seguida, o aparelho destinado ao efeito, informa dos valores de glicemia, sendo devidamente analisados pelo farmacêutico, tendo por base os valores de referência [ver anexo 2]. Grande parte dos doentes que requerem esse serviço são já doentes diabéticos e apenas vêm controlar os seus valores.

### **8.2. Pressão arterial**

A medição da pressão arterial [ver anexo 3] é também um serviço no qual os utentes da farmácia Sena recorrem muito. Tal como na glicémia, grande parte é em situação de acompanhamento da doença, e deslocam-se todos os dias à mesma hora definida para cada um, para a medição da sua pressão arterial.

Assim, no gabinete de apoio personalizado, com recurso ao tensiómetro manual é efetuada a medição, tendo sempre em atenção que é necessário fazer várias recomendações para que os resultados sejam os mais fidedignos possíveis:

- Antes da medição da pressão arterial, o utente deve repousar cerca de 5 a 10 minutos;
- Deve evitar a ingestão de cafeína, exercício físico, bebidas alcoólicas ou tabaco nos 30 minutos antecedentes;
- A primeira medição deve ser realizada nos dois braços, por forma a selecionar o braço de referência, ou seja, aquele em que a pressão arterial seja mais elevada;
- Durante a medição, o utente deve manter-se em silêncio e tranquilo.

### **8.3. Colesterol Total e Triglicéridos**

Na farmácia Sena estes dois parâmetros são determinados da mesma forma, a partir de uma amostra de sangue capilar, que é colocado numa tira específica para cada um dos parâmetros e medida no respetivo aparelho. É sempre importante referir às pessoas que os resultados serão mais fiáveis caso estas se encontrem em jejum.

Durante o meu período de estágio, fui acompanhando e observando a prestação destes cuidados de saúde, tendo tido a oportunidade de efetuar a medição da glicemia, colesterol total e pressão arterial. No final, mediante os valores obtidos, efetuava as observações concordantes com os achados e dava as explicações necessárias sobre eles.

#### **8.4. Administração de injetáveis**

A administração de vacinas nas farmácias de oficina deve ser executada por farmacêuticos, que devem estar habilitados com formação complementar específica, reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, sobre administração de vacinas e suporte básico de vida, nomeadamente no tratamento de reação anafilática e cumprir com as deliberações Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro e Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro (109,110).

Na farmácia Sena são administradas vacinas que não fazem parte do plano nacional de vacinação e também outros medicamentos injetáveis. A administração realiza-se no gabinete de atendimento personalizado.

#### **8.5. Consultas de nutrição**

A farmácia disponibiliza uma vez por semana consultas de Nutrição. Estas consultas por vezes são solicitadas pelos utentes, todavia podem ser sugeridas no seguimento de um atendimento. A consulta de nutrição destina-se àqueles utentes que pretendam executar uma alimentação saudável e controlo de peso. A nutricionista está presente na farmácia todas as terças-feiras, sendo que as consultas se realizam no gabinete de atendimento personalizado. Existem também consultas de nutrição desportiva, mais vocacionadas para atletas ou para quem pratica desporto mais afincadamente.

### **9. Preparação de medicamentos**

Apesar de a preparação de medicamentos manipulados nas farmácias de oficina ter vindo a desaparecer, existem ainda algumas (poucas) solicitações dos mesmos. As farmácias detêm ainda esta responsabilidade, pelo que esta prática continua a fazer parte das competências de um farmacêutico, que deve estar a par da legislação em vigor e das Boas Práticas inerentes.

Um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico com o material necessário para o efeito (97,111,112). Deve possuir também o suporte bibliográfico fundamental, a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português e respeite as boas práticas de preparação.

Assim, por norma, o processo inicia-se pela prescrição médica, na qual o médico prescreve o medicamento manipulado juntamente com a técnica de preparação ou a expressão “faça segunda a arte” (F.S.A), ficando esta última à inteira responsabilidade do farmacêutico, o qual tem como suporte a bibliografia supracitada. De seguida, após ter reunido o material adequado,

começa-se a preparação propriamente dita, à medida que se preenche a “Ficha de Preparação”, na qual consta a seguinte informação: a denominação do medicamento manipulado, a data de preparação e o número de lote; as matérias-primas e os materiais utilizados; a técnica de preparação; os ensaios de verificação; o modo de acondicionamento; informações constantes no rótulo e a rubrica do operador e do supervisor. Posteriormente, preenche-se o rótulo, que faz referência à fórmula do medicamento prescrito pelo médico; ao número de lote atribuído ao medicamento; ao prazo de validade; às condições de conservação do medicamento, à via de administração, à posologia, ao nome da farmácia, ao nome do prescritor e ao nome do utente.

O processo termina com o cálculo do preço do medicamento manipulado, de acordo com o legislado (113). No final, as fichas de preparação permanecem arquivadas na farmácia durante um período mínimo de três anos e é registado o movimento das matérias-primas.

A prática de preparação de medicamentos manipulados é feita com alguma regularidade, durante o meu estágio preparei 7. Tive oportunidade de preparar uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação e a 70%; uma suspensão oral de trimetoprim a 1%; duas pomadas de vaselina salicilada a 10% e duas pomadas de vaselina enxofrada a 6 e a 10%, seguindo as técnicas descritas nas monografias do FGP. E ainda tive oportunidade de preparar um polvilho higiénico que não mais era que pó de talco com ácido bórico.

Para além destas preparações, sempre que necessário, procedi à reconstituição de antibióticos para uso pediátrico.

## **10. Contabilidade e Gestão**

### **10.1. Conferência e Faturação do receituário**

A maioria dos medicamentos dispensados na farmácia de oficina são medicamentos sujeitos a receita médica, sendo uma percentagem do PVP do medicamento paga pelo utente e a restante pelo organismo responsável pela comparticipação. Mensalmente a farmácia envia aos respetivos organismos de comparticipação as receitas manuais devidamente conferidas, para que sejam faturadas e seja realizado o reembolso à farmácia.

Esta conferência baseia-se no confronto entre a receita e a informação constante no verso da mesma, a qual é impressa automaticamente pelo Sifarma 2000 no ato da dispensa e contém: a identificação da farmácia e do Diretor-Técnico, o código do operador, a data da dispensa, o número de receita e de lote, o código do organismo de comparticipação, a informação do

medicamento dispensado (código de barra, designação do medicamento, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem), o valor do PVP, o valor pago pelo utente e o valor participado pelo organismo.

Na farmácia Sena este processo é realizado pelo farmacêutico adjunto. É efetuada uma conferência cruzada do receituário, este operador tem a responsabilidade de carimbar e datar as receitas e as rubricar. Após esta verificação, as receitas são separadas de acordo com o organismo de participação e organizadas por ordem numérica do lote atribuído, sendo que cada lote é composto por um máximo trinta receitas. Quando o lote estiver completo é efetuada uma terceira e última conferência, sendo emitido o verbete de identificação do lote, que é carimbado e anexado ao respetivo lote, contendo: nome e código da farmácia; mês e ano da faturação; tipo e número sequencial do lote; quantidade de receitas e produtos; PVP total do lote; valor pago pelos utentes e valor participado pelo organismo.

No final de cada mês, quando se realiza a faturação do receituário, são emitidos dois documentos que são anexados a cada lote com o respetivo verbete: a relação resumo dos lotes (onde consta o valor total de cada lote, o valor da participação e o valor pago pelo utente) e a fatura mensal (que corresponde ao valor total a receber por cada organismo).

Assim, até ao décimo dia do mês seguinte, as receitas, os verbetes, a relação resumo de lotes (em duplicado) e a fatura (em duplicado) são enviados por correio para a Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), para que esta reembolse a farmácia.

Relativamente às receitas com participação por outras entidades, o processo é efetuado de forma semelhante ao anterior, contudo, as receitas, os verbetes, a relação resumo de lotes (triplicado) e fatura (triplicado) são enviadas diretamente à ANF, a qual reembolsa a farmácia de imediato e posteriormente, cada organismo participa a ANF.

Durante o meu período de estágio, comecei por organizar o receituário, por forma a me familiarizar com o procedimento, passando depois a auxiliar na sua conferência, vendo todo o procedimento e ajudei na organização e empacotamento do receituário para ser enviado por correio, estando em contacto com todos os documentos inerentes ao processo. Também analisei as receitas que chegaram devolvidas à farmácia.

## 11. Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu, aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de estudo no mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas,

possibilitando cimentar alguns deles e até por vezes compreende-los um pouco melhor. Foi uma oportunidade de enriquecimento a nível pessoal, melhorando as minhas capacidades humanas e comunicativas. Pela grande oportunidade de contacto com pessoas tão diferentes entre si, entendendo os seus problemas e tentando fazer alguma diferença nas suas vidas. Pelo cimentar de conhecimentos e aplicação prática dos mesmo, foi também um período de aprendizagem.

É gratificante perceber a responsabilidade e a importância do farmacêutico na vida de muitos doentes fazendo com que uma farmácia não seja apenas um local de dispensa de medicamentos, mas também um local onde o principal foco se centra nos seus utentes.

Foi-me dada a oportunidade de acompanhar e assumir uma posição ativa em inúmeras tarefas, o que me motivou bastante e eleva a responsabilidade sentida durante este período. E nada melhor que ter essa delegação de responsabilidade para aprofundar ainda mais o sentido crítico e de bom desempenho de tarefa. Acompanhei todo o circuito do medicamento, no contexto da farmácia comunitária, desde o atendimento, aconselhamento, medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos até às atividades de faturação e gestão.

Deste modo este estágio foi não só uma oportunidade de conhecer novos conceitos e novos produtos, com particular enfoque na área da veterinária, dermocosmética, dietética e suplementação, como também executadas atividades que me permitirão, exercer no futuro a atividade farmacêutica com o rigor, qualidade e segurança.

Este período caracterizou-se também por alguns receios e dúvidas, que foram superadas graças à simpatia, compreensão, disponibilidade da equipa, principalmente o Dr. Nuno, e boa vontade em me ensinar e ajudar.

Considero que os objetivos definidos para o estágio foram cumpridos e que o estágio foi definitivamente um importante e fundamental elo de ligação entre a toda a formação académica e a futura atividade profissional. Tudo faz mais sentido agora.

# Bibliografia

1. Egawa M., Hirao T., Takahashi M. In vivo estimation of stratum corneum thickness from water concentration profiles obtained with Raman spectroscopy. *Acta Dermato Venereologica*. 2007; 87(1); 4-8.
2. Ita K. Transdermal drug delivery : progress and challenges. *Journal of Drug Delivery Science Technology*. 2014; 24(3); 245-250.
3. Rzhavskiy A., Raghu T., Singh R., Donnelly R., Anissimov Y. Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues. 2017; *Journal of Controlled Release*; 270; 184-202.
4. Arya J., Henry S., Kalluri H., Mcallister D., Pewin W., Prausnitz M., et al. Microneedles-Based Transdermal Drug Delivery Systems : A Review. 2017; *Journal of Biomedical Nanotechnology*; 13; 1581-1597.
5. Ita K. Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles—Potential and Challenges. 2015; *Pharmaceutics*; 7; 90-105.
6. Ventrelli L., Strambini L., Barillaro G. Microneedles for Transdermal Biosensing : Current Picture and Future Direction. 2015; *Advanced Healthcare Materials*; 4.
7. Hardy J., Larraneta E., Donnelly R., Mcgoldrick N., Migalska K., Mccrudden M., et al. Hydrogel-forming microneedle arrays made from light- responsive materials for on-demand transdermal drug delivery. 2016; *Molecular Pharmaceutics*; 13.
8. Ehrlich A. Review of applications of microneedling in dermatology. 2017; *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*; 10; 289-298.
9. Hao Y., Li W., Zhou X., Yang F., Qian Z. Microneedles-Based Transdermal Drug Delivery Systems : A Review. 2017; *Journal of Biomedical Nanotechnology*; 13; 1581-1597.
10. Gerstel M., Place V. U.S. Patent 3, 964 482. 1976; Drug delivery device.
11. Hoang M., Ita K., Blair D. Solid microneedles for transdermal delivery of amantadine hydrochloride and pramipexole dihydrochloride. 2015; *Pharmaceutics*; 7.
12. Andar A., Karan R., Pecher W., Dassarma P., Hedrich W., Stinchcomb A., DasSarma S. Microneedle-assisted skin permeation by nontoxic bioengineerable gas vesicle nanoparticles. 2017; *Molecular Pharmaceutics*. 14 (3); 953-958.
13. Vucen S., Vuleta G., Crean A., Moore A., Ignjatović N., Uskokovic D. Improved percutaneous delivery of ketoprofen using combined application of nanocarriers and silicon microneedles. 2013; *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 65; 1451-1462.
14. Romanyuk A., Zvezdin V., Samant P., Grenader M., Zemlyanova M., Prausnitz M. Collection of analytes from microneedle patches. 2014; *Analytical Chemistry*; 86; 10520-10523.
15. Ovsianikov A., Chichkov B., Mente P., Monteiro-Riviere N., Doraiswamy A., Narayan J. Two photon polymerization of polymer-ceramic hybrid materials for transdermal drug



- delivery. 2007; *International Journal of Applied Ceramic Technology*; 4; 22-29.
16. Li J., Liu B., Zhou Y., Chen Z., Jiang L., Liang L. Fabrication of a Ti porous microneedle array by metal injection molding for transdermal drug delivery. 2017; *PLOS ONE*; 12.
17. Yan X., Liu J., Jiang S., Yang B., Yang S. Fabrication and testing analysis of tapered silicon microneedles for drug delivery applications. 2013; *Microelectronic Engineering*; 111; 33-38.
18. Kim J., Han M., Kim Y., Shin S., Nam S., Park J. Tip-loaded dissolving microneedles for transdermal delivery of donepezil hydrochloride for treatment of alzheimer's disease. 2016; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; 105.
19. Wermeling D., Banks S., Hudson D., Gill H., Gupta J., Prausnitz M., et al. Microneedles permit transdermal delivery of a skin-impermeant medication to humans. 2008; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 105; 2058-2063.
20. Gupta J., Gill H., Andrews S., Prausnitz M. Kinetics of skin resealing after insertion of microneedles in human subjects. 2011; *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*; 154; 148-55.
21. Haj-Ahmad R., Hashim K., Sohail A., Amjad H., Susannah W., Li X., Chang M. Microneedle coating techniques for transdermal drug delivery. 2015; *Pharmaceutics*; 7; 486-502.
22. Chu L., Prausnitz M. Separable arrowhead microneedles. 2010; *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*; 149; 242-249.
23. Larrañeta E., Lutton R., David-Wolfson A. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. 2015; *Materials science, manufacture and commercial development; Materials Science and Engineering: R: Reports*; 104; 1-32.
24. Qiu Y., Li C., Zhang S., Yang G., He M., Gao Y. Systemic delivery of artemether by dissolving microneedles. 2016; *International Journal of Pharmaceutics*; 508.
25. Leone M., Monkare J., Bouwstra J., Kersten G. Dissolving microneedle patches for dermal vaccination. 2017; *Pharmaceutical Research*; 34.
26. Li C., Lee Y., Lee K., Jung H. An optimized hollow microneedle for minimally invasive blood extraction. 2015; *Biomedical microdevices*; 15.
27. Cheung K., Das D. Microneedles for drug delivery: Trends and progress. 2014; *Drug delivery*; 23; 1-17.
28. NanoPass Technologies. 2019; Disponível na internet: <https://www.nanopass.com>
29. Davis S., Martanto W., Allen M., and Prausnitz M. Hollow metal microneedles for insulin delivery to diabetic rats. 2005; *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*; 52; 909-915.
30. Ma B., Liu S., Gan Z., Liu G., Cai X., Zhang H., Yang G. A PZT insulin pump integrated with a silicon microneedle array for transdermal drug delivery. 2006; *Microfluidics and Nanofluidics*; 2; 417-423.

31. Pérennès F., Marmiroli B., Matteucci M., Tormen M., Vaccari L., Fabrizio E. Sharp beveled tip hollow microneedle arrays fabricated by LIGA and 3D soft lithography with polyvinyl alcohol. 2006; Journal of Micromechanics and Microengineering; 16; 473.
32. Luttge R., Berenschot E., De Boer M., Altpeter D., Vrouwe E., van den Berg A., Elwenspoek M. Integrated lithographic molding for microneedle-based devices. 2007; Journal of Microelectromechanical Systems; 16; 872-884.
33. Aoyagi S., Izumi H., Fukuda M. Biodegradable polymer needle with various tip angles and consideration on insertion mechanism of mosquito's proboscis. 2008; Sensors and Actuators A-physical - SENSOR ACTUATOR A-PHYS; 143; 20-28.
34. Park J., Allen M., Prausnitz M. Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. 2005; Journal of Controlled Release - J CONTROL RELEASE; 104; 2654-2657.
35. Donnelly R., Raghu T., Singh R., Garland M., Migalska K., Majithiya R, et al. Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery. 2016; Molecular Pharmaceutics; 13.
36. Nguyen T., Park J. Human studies with microneedles for evaluation of their efficacy and safety. 2017; Expert Opinion on Drug Delivery; 15.
37. About NanoPass Technologies. 2019; Disponível na internet: <https://www.nanopass.com/company/>.
38. ZosanoPharma. 2019; Disponível na internet: <https://www.zosanopharma.com/technology/publications/>.
39. Zosano Pharma - Corporate Presentation. Disponível na internet: <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1587221/000119312515217189/d939689dex991.htm>
40. Presentation N. ZosanoPharma. 2016 (September).
41. Spierings E., Kellerman D., Tepper S. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the safety and efficacy of ADAM zolmitriptan for the acute treatment of migraine. 2017; Cephalalgia; 38.
42. Daddona P., Matriano J., Mandema J., Maa Y. Parathyroid Hormone (1-34)-Coated Microneedle Patch System : Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Treatment of Osteoporosis. 2011; Pharmaceutical research; 28; 159-65.
43. Open-Label Dose Escalation Trial to Evaluate Dose Limiting Toxicity and Maximum Tolerated Dose of Microneedle Arrays Containing Doxorubicin (D-MNA) in Basal Cell Carcinoma. 2019; Disponível na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03646188?view=record>.
44. Micro Needle Array-Doxorubicin (MNA-D) in Patients With Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL) (MNA-D). 2018; Disponível na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02192021>.
45. Safety Demonstration of Microneedle Insertion. 2018; Disponível na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02995057?view=recordTitle>.

46. Napolini P., Boza J., da Silva D., Cestari T. Efficacy of Microneedling Versus Fractional Non-ablative Laser to Treat Striae Alba: A Randomized Study. 2019; American Journal of Clinical Dermatology; 20; 1-11.
47. Ornelas J., Foolad N., Shi V., Burney W., Sivamani R. Effect of Microneedle Pretreatment on Topical Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. 2016; JAMA dermatology; 152; 1-2.
48. Agrawal K., Agrawal A. Vitiligo: Repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery; 21; 295-300.
49. Al-Hadidi N., Griffith J., Al-Jamal M., Hamzavi I.. Role of Recipient-site Preparation Techniques and Post-operative Wound Dressing in the Surgical Management of Vitiligo. 2015; Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery; 8.
50. Dhurat R., Mathapi S. Response to Microneedling Treatment in Men with Androgenetic Alopecia Who Failed to Respond to Conventional Therapy. 2015; Indian Journal of Dermatology; 60; 260.
51. Torrisi B., Zarnitsyn V., Prausnitz M., et al. Pocketed microneedles for rapid delivery of a liquid-state botulinum toxin A formulation into human skin. 2012; Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society; 165.
52. Young S., Hyun C., Kwon J., Ram G., Eun A., Ko J., et al. Hyaluronic acid microneedle patch for the improvement of crow ' s feet wrinkles. 2017; Dermatologic Therapy; 30.
53. Bae J., Lee J., Jung J., Kim G. A hyaluronic acid-based microneedle patch to treat psoriatic plaques: A pilot open trial. 2017; The British journal of dermatology; 178.
54. Kontochistopoulos G., Kouris A., Platsidaki E., Gerodimou M., Antoniou C. Combination of microneedling and 10 % trichloroacetic acid peels in the management of infraorbital dark circles. 2016; Journal of Cosmetic and Laser Therapy; 15; 1-15.
55. Petukhova T., Hassoun L., Foolad N., Barath M., Sivamani R. Effect of Expedited Microneedle-Assisted Photodynamic Therapy for Field Treatment of Actinic Keratoses A Randomized Clinical Trial. 2017; JAMA dermatology; 153.
56. Escobar G. Comparison of Nonablative Fractional Erbium Laser 1,340 nm and Microneedling for the Treatment of Atrophic Acne Scars: A Randomized Clinical Trial. 2016; Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]; 42; 232-241.
57. Naeini F., Abtahi-naeini B., Pourazizi M. Fractionated microneedle radiofrequency for treatment of primary axillary hyperhidrosis : A sham control study. 2014; Australasian Journal of Dermatology.
58. Res A., Min S., Park S., Young J., Dae Y., Suh H. Comparison of fractional microneedling radiofrequency and bipolar radiofrequency on acne and acne scar and investigation of mechanism : comparative randomized controlled clinical trial. 2015; Archives of dermatological research; 307.
59. Pulse Biosciences Announces Positive Clinical Results of Its Nano-Pulse Stimulation <sup>TM</sup>

- Technology Platform to Treat Patients with Sebaceous Hyperplasia Lesions on the Face. 2019; disponivel na internet: <http://investors.pulsebiosciences.com/news-releases/news-release-details/pulse-biosciences-announces-late-breaking-oral-presentation>.
60. Rawson T., Gowers S., Rogers M., Sallabank E., Sharma S., Georgiou P., et al. Towards a minimally invasive device for continuous monitoring of beta-lactam antibiotics. 2018; International Journal of Infectious Diseases; 73; 109.
  61. Takeuchi K., Kim B. Functionalized microneedles for continuous glucose monitoring. 2018; Nano Convergence; 5.
  62. Comparing Recipient Site Preparation Using Dermabrasion , Dermaroller and Liquid Nitrogen Induced Blister in Non Cultured Epidermal Cell Suspension in Stable Vitiligo. 2018; disponivel na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03668834>
  63. Comparison of Mechanical Penetration Enhancers on Metvixia Skin Penetration. 2018; disponivel na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511145>
  64. Rouphael N., Paine M., Mosley R., Henry S., Mcallister D., Kalluri H., et al. The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV-MNP 2015): a randomised , partly blinded , placebo-controlled , phase 1 trial. 2017; The Lancet; 390; 10095; 649-658.
  65. Hirobe S., Azukizawa H., Hanafusa T., Matsuo K. Biomaterials Clinical study and stability assessment of a novel transcutaneous influenza vaccination using a dissolving microneedle patch. 2015; Biomaterials; 57.
  66. Kearney M., Caffarel-salvador E., Fallows S., Mccarthy H., Donnelly R. Microneedle-mediated delivery of donepezil : Potential for improved treatment options in Alzheimer's disease. 2016; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 103.
  67. Romanyuk A., Zvezdin V., Samant P., Grenader M., Zemlyanova M., Prausnitz M. Collection of Analytes from Microneedle Patches. 2014; Analytical Chemistry; 86; 10520-10523.
  68. Ryan F., Woolfson A. Hydrogel-Forming Microneedle Arrays Can Be Effectively Inserted in Skin by Self-Application : A Pilot Study Centred on Pharmacist Intervention and a Patient Information Leaflet. 2014; Pharmaceutical research; 31.
  69. Van Damme P., Oosterhuis-kafeja F., Van Der Wielen M., Almagor Y., Sharon O., Levin Y. Safety and efficacy of a novel microneedle device for dose sparing intradermal influenza vaccination in healthy adults. 2009; Vaccine; 27; 3; 454-459.
  70. Rini C, Mcvey E, Sutter D, Keith S, Kurth H, Nosek L, et al. Intradermal insulin infusion achieves faster insulin action than subcutaneous infusion for 3-day wear. 2015; Drug delivery and translational research; 16;. 342-345.
  71. Arakane R., Nakatani H., Fujisaki E., Takahama A., Ishida K. Immunogenicity and safety of the new intradermal influenza vaccine in adults and elderly : A randomized phase 1 / 2 clinical trial. 2015; Vaccine; 33; 6340-6350.

72. Hung I., Zhang A., To K., Chan J., Li P., Wong T., et al. Topical imiquimod before intradermal trivalent influenza vaccine for protection against heterologous non-vaccine and antigenically drifted viruses : a single-centre , double-blind , randomised , controlled phase 2b / 3 trial. 2015; The Lancet; Infectious diseases; 16.
73. Leung D., Jepson B., Beck L., Hanifin J., Schneider L., Paller A., et al. A clinical trial of intradermal and intramuscular seasonal influenza vaccination in patients with atopic dermatitis. 2017; Journal of Allergy and Clinical Immunology; 139.
74. Mcvey E., Stat M., Hirsch L., Sutter D., Kapitza C., Dellweg S., et al. Pharmacokinetics and Postprandial Glycemic Excursions following Insulin Lispro Delivered by Intradermal Microneedle or Subcutaneous Infusion. 2012; Journal of Diabetes Science and Technology; 6(4); 743-754.
75. Norman J., Raviele N., Felner E., Brown M., Prausnitz M. Faster pharmacokinetics and increased patient acceptance of intradermal insulin delivery using a single hollow microneedle in children and adolescents with type 1 diabetes. 2013; Pediatric diabetes; 14; 459-465.
76. Ishikawa K., Fukamizu H., Takigushi T., Fukamizu H., Ohta Y., Tokura Y. Application of a three-microneedle device for the delivery of local anesthetics. 2015; Patient preference and adherence; 9; 585-588.
77. Mcpherson J., Dixon S., Townsend R., Vandewalle K. Effect of Needle Design on Pain From Dental Local Anesthetic Injections. 2015; Anesthesia Progress; 62; 1; 2-7.
78. Willoughby A., Vuong V., Cunefare D., Farsiu S., Noronha G. Choroidal Changes After Suprachoroidal Injection of Triamcinolone Acetonide in Eyes With Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. 2018; American Journal of Ophthalmology; 186; 144-151.
79. Wykoff C., Khurana R., Lampen S., Noronha G., Brown D., Ou W., Sadda S. Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Diabetic Macular Edema: The HULK Trial, Ophthalmology Retina. 2018; 2; 8; 874-877.
80. Adalimumab Microneedles in Healthy Volunteers. 2018; disponivel na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03607903>
81. Suprachoroidal Injection of Triamcinolone Acetonide With IVT Anti-VEGF in Subjects With Macular Edema Following RVO ( TOPAZ ). 2019; disponivel na internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03203447>
82. Nct I. Analysis of Non-Invasively Collected Microneedle Device Samples From Mild Plaque Psoriasis for Use in Transcriptomics Profiling. 2019;
83. Suprachoroidal CLS-TA With Intravitreal Aflibercept Versus Aflibercept Alone in Subject With Diabetic Macular Edema (TYBEE). 2018; Disponivel na internet: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03126786?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons\\_ex=Y&rank=3](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03126786?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons_ex=Y&rank=3)
84. Suprachoroidal Injection of CLS-TA Alone or With Aflibercept in Subjects With Diabetic Macular Edema (HULK). 2018; Disponivel em:

- [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949024?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons\\_ex=Y&rank=4](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949024?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons_ex=Y&rank=4)
85. Suprachoroidal Injection of CLS-TA in Subjects Non-infectious Uveitis (AZALEA). 2018; Disponível em:  
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03097315?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons\\_ex=Y&rank=5](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03097315?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons_ex=Y&rank=5)
  86. Extension Study of Patients With Non-infectious Uveitis Who Participated in CLS1001-301 (MAGNOLIA). 2018; Disponível na internet:  
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952001?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons\\_ex=Y&rank=6](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952001?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons_ex=Y&rank=6)
  87. Suprachoroidal Injection of CLS-TA in Subjects With Macular Edema Associated With Non-infectious Uveitis (PEACHTREE). 2018; Disponível na internet:  
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02595398?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons\\_ex=Y&rank=7](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02595398?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons_ex=Y&rank=7)
  88. Suprachoroidal Injection of Triamcinolone Acetonide in Subjects With Macular Edema Following Non-Infectious Uveitis (DOGWOOD). 2018; Disponível na internet:  
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255032?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons\\_ex=Y&rank=8](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255032?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons_ex=Y&rank=8)
  89. Suprachoroidal Injection of Triamcinolone Acetonide With IVT Anti-VEGF in Subjects With Macular Edema Following RVO (TOPAZ). 2018; Disponível na internet:  
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03203447?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons\\_ex=Y&rank=2](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03203447?term=microneedles&spons=%22Clearside+Biomedical%2C+Inc.%22&spons_ex=Y&rank=2)
  90. ClearsideBio. 2019; Disponível na internet: <https://www.clearsidebio.com>.
  91. A Farmácia Comunitária. 2018; Disponível na internet:  
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
  92. Decreto-Lei n.º 53/2007 de 8 de Março. 2007; Diário da República n.º 48/2007, Série I de 2007-03-08; 1492 - 1493
  93. Glintt. 2018; Disponível na internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/>
  94. Decreto-Lei n.º 307/2007. Regime jurídico das farmácias de oficina. 2007; Diário da República n.º 168/2007; Série I de 2007-08-31; disponível na internet:  
<https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-/lc/75425909/view?consolidacaoTag=Saúde>
  95. Regulamentação das áreas mínimas das farmácias, de acordo com n.ºs 4 e 5 do artigo 29.º e do artigo 57.º-A do Decreto-Lei n.º 307 / 2007, de 31 de agosto, na sua redação atual. 2014;2-4.
  96. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 2009; disponível na internet:  
[https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_)

- para\_a\_farmacia\_comunitaria\_2009\_20853220715ab14785a01e8.pdf
97. Portaria n.º 594/2004. 2004; Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02; 3441 - 3445
  98. Decreto-Lei n.º 26/2018. 2006; Diário da República n.º 80/2018, Série I de 2018-04-24: 1692-1697.
  99. Código deontológico da ordem dos farmacêuticos. Disponível na internet:  
<https://www.ceic.pt/documents/20727/38736/Código+Deontológico+da+Ordem+dos+Farmacêuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
  100. Sistema Nacional de Farmacovigilância. Disponível na internet:  
<http://www.iasaude.pt/index.php/farmacias-e-medicamentos/medicamentos/farmacovigilancia-medicamentos/649-sistema-nacional-de-farmacovigilancia>. No Title.
  101. Sistema Nacional de Farmacovigilância. Disponível na internet:  
<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>. No Title.
  102. O que é o Sistema Nacional de Farmacovigilância. Disponível na internet:  
[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/muh\\_farmacovigilancia](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia). No Title.
  103. Valormed. Disponível na internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. No Title.
  104. Governo XIX, Regulamentar D, Regulamentar D. 2478-(2). 2012;(2):2-7.
  105. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível na internet:  
[http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790)
  106. Papel RS, Eletr C, Regulamentar D, Regulamentar D. 3908-(2). 2016;(2):2-11.
  107. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. 2007; Diário da República, 2.ª série, n.º 154, de 10 de Agosto de 2007. Disponível na internet:  
[http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1\\_Desp\\_17690\\_2007.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf)
  108. Especiais I. Diário da República, 1.ª série – N.º 118 – 21 de Junho de 2010. 2010;2198-2201.
  109. Deliberação 139/2010. 2010; Disponível na internet:  
[http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139\\_CD\\_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a)
  110. Deliberação 145/CD/2010. 2010; Disponível na internet:  
[http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Deliberação\\_145\\_CD\\_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Deliberação_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56)
  111. Decreto-Lei n.º95/2004. 2004; Diário da República n.º95/2004, Série I-A de 2004-04-22; 2439 - 2441
  112. Deliberação n.º 1504/2004, de 7 de Dezembro. 2004; Diário da República, 2.ª Série, n.º

304, de 30 de Dezembro de 2004

113. Portaria n.º 769/2004. 2004; Diário da República n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01; 4016 - 4017
114. Arakane R., Nakatani H., Fujisaki E., Takahama A., Ishida K. Immunogenicity and safety of the new intradermal influenza vaccine in adults and elderly : A randomized phase 1 / 2 clinical trial. Vaccine. 2015.
115. Troy B., Kouiyavskaia s., Diana & Siik, Julia & Kochba, Efrat & Beydoun, Hind & Mirochnitchenko, Olga & Levin, Yotam & Khardori, Nancy & Chumakov, Konstantin & Maldonado, Yvonne; Comparison of the Immunogenicity of Various Booster Doses of Inactivated Polio Vaccine Delivered Intradermally Versus Intramuscularly to HIV-Infected Adults. The Journal of infectious diseases; 2015.



# Anexos:

1.



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7

2.

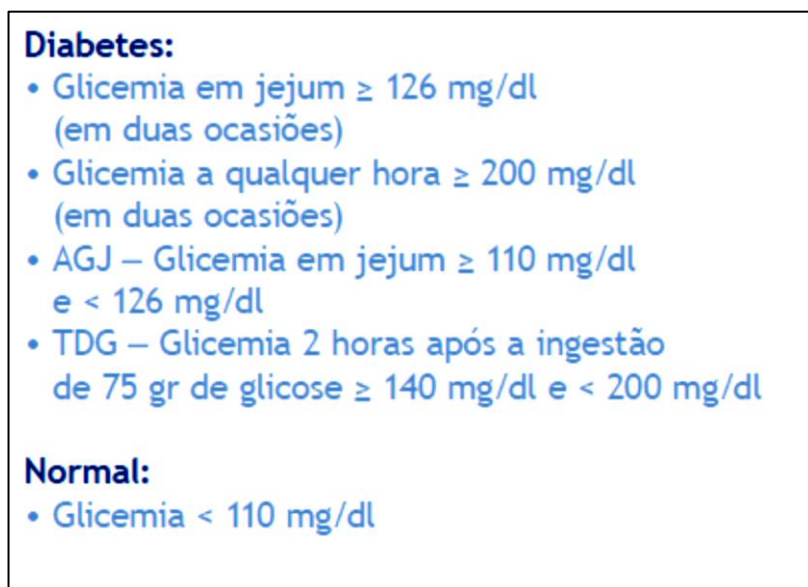


Figura 8 - Árvore de decisão da Diabetes

3.

Tipo de medição		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Consultório		140	90
24 horas (MAPA)	Global (24 horas)	125-130	80
	período do dia (07-23h)	130-135	85
	período da noite(23-07h)	120	70
Automedicação no domicílio		130-135	85

MAPA - medição ambulatorial da pressão arterial

Figura 9 - Valores de pressão arterial normais

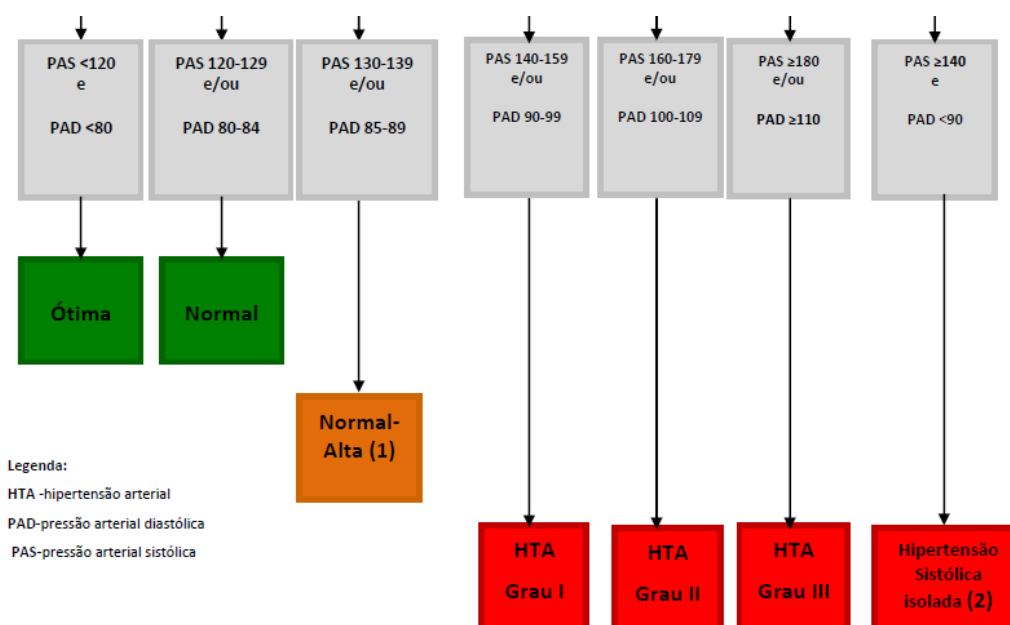


Figura 10 - Árvore de decisão acerca dos valores de pressão arterial